

PCT/JP 2004/004607

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

18.5.2004

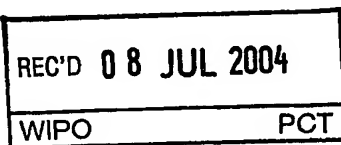
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 3 月 3 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 9 4 2 5 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 9 4 2 5 7]

出 願 人 第 一 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

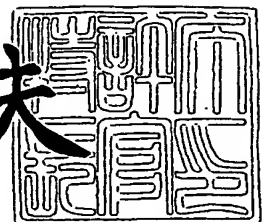


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 6 月 2 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 5 4 3 1 2

【書類名】 特許願
【整理番号】 I03033101A
【提出日】 平成15年 3月31日
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
C07C251/72

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 川越 敬一

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 本木 佳代子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 小田桐 高志

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 鈴木 伸之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 陳 忠正

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 三村 哲哉

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

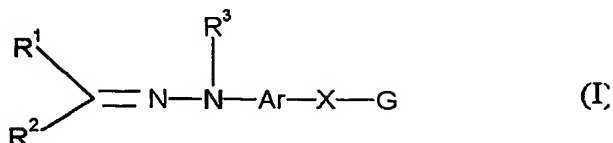
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
 【発明の名称】 ヒドラゾン誘導体
 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物

【化 1】



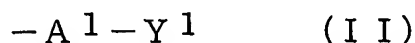
(式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環アルケニル基を意味し、置換基は以下の群 (A) から選ばれる 1 個または同一もしくは異なった 2～3 個を意味する。

群 (A) :

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、メルホリノカルボニルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキル

アミノスルホニル基、スルホ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、テトラゾリル基、トリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基、アミノスルホニルアルキル基、N-アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラルキル基、

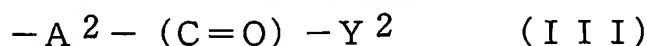
次式 (I I) で表される基



(基中、 A^1 は、単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキレン基を意味する。 Y^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基を意味する。)

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる 1 個または同一もしくは異なった 2～3 個を意味する。)、

次式 (I I I) で表される基

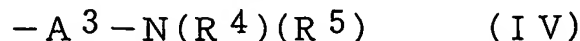


(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 の-O-アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する) を意味する。 Y^2 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基を意味する。)

Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれ

る 1 個または同一もしくは異なった 2 ～ 3 個を意味する。)、

次式 (IV) で表される基

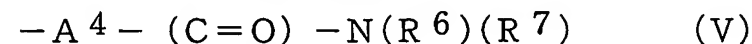


(基中、 A^3 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ～ 6 のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ～ 6 の $-O-$ アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する) またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ～ 6 の $-(C=O)-$ アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する) を意味する。

R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、 N -アルキルアミノスルホニル基、 N, N -ジアルキルアミノスルホニル基、 N -アルキルアミノアルキルカルボニル基、 N, N -ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。

) および

次式 (V) で表される基、



(基中、 A^4 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ～ 6 のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ～ 6 の $-O-$ アルキレン基 (ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する) を意味する；

R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、 N -アルキルアミノスルホニル基、 N, N -ジアルキルアミノスルホニル基、 N -アルキルアミノアルキルカルボニル基、 N, N -ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。

) ；

R³は、水素原子、置換基を有することもあるアルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を意味する；

A_rは、芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環から誘導される2価の基を意味し、群(B)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してもよい。

群(B)：

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、アルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基；

Xは、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルケニレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキニレン基またはカルボニル基を意味する；

Gは、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基を意味し、置換基は以下の群(C)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を意味する。

群(C)：

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキ

シル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、オキソ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基。

【請求項 2】 R^1 および R^2 が、各々独立して、水素原子、アルキル基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環基である請求項 1 記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 3】 R^3 が、水素原子である請求項 1 または 2 に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 4】 A_r が、フェニレン基である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 5】 X が、単結合または置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数 1～3 のアルキレン基である請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 6】 G が、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノ基、飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基または飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基である請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 7】 置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A_r または G のいずれかが放射線放出核種で標識されている請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 8】 放射線放出核種が、放射性ヨウ素原子である請求項 7 記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 9】 請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物からなる医薬。

【請求項 10】 請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むアミロイド蛋白質もしくはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害剤。

【請求項 11】 請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むコンフォメーション病の予防および／または治療剤。

【請求項 12】 請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むアミロイドが蓄積することに起因する疾患の予防および／または治療剤。

【請求項 13】 請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含むアルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、II 型糖尿病、透析アミロイドーシス、AA アミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、AL アミロイドーシス、AH アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAG リピート病の予防および／または治療剤。

【請求項 14】 請求項 7 または 8 に記載の一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む放射性診断薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】

本発明は、アミロイド蛋白質またはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害作用を有するヒドラゾン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

アミロイド症とはアミロイドと呼ばれる特殊な線維状の安定なタンパク凝集体が蓄積する疾患の総称で、ヒトにおいてはアミロイドを形成するタンパクやその蓄積部位によって多様な疾患（例、アルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、I I 型糖尿病、透析アミロイドーシス、A A アミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、A L アミロイドーシス、A H アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱等）が含まれる。また、プリオンタンパクによるアミロイド症は動物にも広く発生し、動物種ごとに狂牛病、スクレイピー等の病名がつけられている。アミロイドとはコンゴレッドで染色され偏光顕微鏡観察で緑色偏光を発する幅 10 nm 前後の枝分かれの無い線維状のタンパク凝集体として定義され、古典的には細胞外に蓄積したもののみを指し示す（非特許文献 1 参照）。

【0003】

しかし、近年アミロイドの定義に合致するタンパク凝集体が細胞内に蓄積する疾患が多数見出されており（例、パーキンソン病、タウオパチー、A L S、C A G リピート病等）、これらの疾患と古典的なアミロイド症とを併せてコンフォメーション病という名称で総称することも提案されている（非特許文献 2 参照）。アミロイドを形成するタンパクは、 β タンパク、プリオンタンパク、タウタンパク、 α -シヌクレインなど約 20 種類が知られており、これらのタンパクは β シート構造に富むことを共通の特徴とし、単量体では毒性を発揮しないが凝集すると臓器障害を起こすと考えられている（非特許文献 3 および非特許文献 4 参照）。また、アミロイドの形成過程は最初に短い凝集体が形成されることが律速段階であり、これが形成されるとこれを凝集核として線維状の凝集体の伸長が速やかに進行するという反応様式（「核依存性凝集反応」）をとることが知られている（非特許文献 5 参照）。

【0004】

コンフォメーション病の現在の確定診断は、生前の臨床兆候等に基づくものが

中心であるが、完全な確定診断には生前の生検または死後の剖検によって病理組織学的にアミロイドまたはアミロイド様の凝集体の蓄積を確認することが必要である。また何れの疾病でも明確な症状がでる以前にこの凝集体の蓄積が進行していることが連続剖検例による病理検索等によって知られている（非特許文献6参照）。例として、65歳以上の老人の5～10%に発症し進行性の痴呆症を呈するアルツハイマー病を考えると、臨床診断法としては認知機能の低下を評価する方法（ADAS、MMSE、長谷川式痴呆スケール）が一般的に用いられ、これに時として画像診断（MRI、CT）による脳萎縮所見等の検査、脳脊髄液の検査等の結果を総合して評価される。しかし、これらの方法ではアルツハイマー病の確定診断には不十分で、現状として基本的に死後に剖検をされてから診断が確定する（非特許文献7参照）。病理検索の結果より、アルツハイマー病脳における最も早期の病理学的変化であるアミロイドの蓄積およびそれに伴う神経変性は明確な臨床症状が生じる30～40年前には始まっていることが示され、臨床症状が出始めた時点では脳内病理像は既にかかなり進行してしまっていることがわかっていく（非特許文献8参照）。このため、臨床現場において薬剤（脳機能改善薬等）の治療効果がかなり限定されているのは、現状の診断法では治療開始時期が遅れるためであるという指摘がなされている（非特許文献9および非特許文献10参照）。

【0005】

このような現状を踏まえて、有効な治療を行う上で明確な症状の出る以前に病気の進行を検出する新しい診断法の開発研究が進められている。最近、アミロイドに結合性のあるタンパクまたは化合物を放射性標識し、これを投与し、人体外よりアミロイドに結合したこれらの放射性標識体の分布をSPECT、PETによって検出することに成功した例が報告された。具体的にはアミロイドに結合するタンパクであるSAP（serum amyloid P component）を ^{123}I 標識したもので末梢性のアミロイド蓄積を γ カメラによって検出するものや（非特許文献11および非特許文献12参照）、同じくアミロイド結合性のFDDNP（2-（1,1-dicyanopropen-2-yl）-6-（2-fluoroethyl）-methylamino）-naphth

halene) の ^{18}F 標識化合物をプローブとして PET によって、アルツハイマー病患者脳中における β タンパクやタウタンパクのアミロイドの蓄積を検出したとの報告がある (非特許文献 13 参照)。

しかし、前者はヒトの血液製剤を原料とすることと、SAP が末梢投与では脳内に移行しないことから臨床での使用・適用症が大幅に制限されている (非特許文献 14 参照)。後者は、非特異的な組織結合が多く、より特異性の高い結合特性のある化合物の開発が望まれている。

【0006】

コンフォメーション病においては、アミロイドの形成・組織沈着を抑制し、望ましくは再溶解させることが有効な治療法であると考えられるが、この目的に用いることのできる広く許容された治療薬は未だ無く、治療法としては何れの疾患でも対症療法のみが行われているというのが現状である。実験レベルでは、アミロイドまたはそれを構成するタンパクに結合する薬剤を用いてアミロイドの形成を阻害する薬剤をアミロイド症の治療薬として応用する研究が行われている (非特許文献 15、非特許文献 16 および非特許文献 17 参照)。アミロイドに特異的に結合することができる化合物はアミロイドの形成を抑制したり、形成されたアミロイドの細胞・組織への結合を抑制し、更には溶解することによって、ヒトおよび動物の種々のコンフォメーション病の治療薬になる (非特許文献 18 参照) と共に、その化合物を何らかの方法で標識 (放射性標識、ビオチン標識等) し、その標識を検出する装置を用いることによって、アミロイドの蓄積をヒトおよび動物の生体内、生体外で簡便に検査する体内・体外診断薬としても応用することが可能である (非特許文献 19 参照)。

【0007】

【非特許文献 1】

Puchtl er et al. J. Histochem. Cytochem, 10, 355-364, 1963

【非特許文献 2】

Carrell et al. Lancet, 350, 134-138, 1997

【非特許文献3】

Pike et al. Brain Res., 563, 311-314, 1991

【非特許文献4】

Lorenzo et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 12243, 1994

【非特許文献5】

Joseph et al. Cell, 73, 1055-1058, 1993

【非特許文献6】

Braak et al. Acta Neuropathol., 82, 239-259, 1991

【非特許文献7】

Khachaturian et al., Arch. Neurol., 42, 1097-1105, 1985

【非特許文献8】

Braak et al. Acta Neuropathol., 82, 239-259, 1991

【非特許文献9】

Gauthier et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 25, 73-89, 2001

【非特許文献10】

Sramek et al., Ann Pharmacother, 34, 1179-1188, 2000

【非特許文献11】

Hawkins et al. Lancet, 1413-1418, 1988

【非特許文献12】

Lovat et al., Gut, 42, 727-734, 199

8

【非特許文献13】

Kooresb et al. Am. J. Geriatr. Psychiatry, 10, 24-35, 2002

【非特許文献14】

Lovat et al., Alzheimer Disease and Associated Disorders, Vol. 12, No. 3, pp. 208-210

【非特許文献15】

Kisilivsky et al. Nature Medicine, 4, 772-773, 1998

【非特許文献16】

Soto et al. Nature Medicine, 4, 882-886, 1998

【非特許文献17】

Tomiyama et al. J Biol Chem., 271, 6839-6844, 1996

【非特許文献18】

Burgevin et al. Neuro Report, 5, 2429-2432, 1994

【非特許文献19】

Klunk et al. Neurobiol Aging, 16, 514-548, 1995

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、アミロイド蛋白質またはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害作用を有するヒドラゾン誘導体を提供するものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は鋭意検討した結果、アミロイド（様）蛋白質の凝集阻害作用および形成された凝集体の細胞への結合の阻害作用を有し、アミロイドと呼ばれる特殊な線維状の安定なタンパク凝集体が蓄積することに起因する疾患の予防および／または治療剤として有用な化合物を見出し、さらに何らかの方法で標識（放射性標識、ビオチン標識等）し、その標識を検出する装置を用いることによって、アミロイドの蓄積をヒトおよび動物の生体内、生体外で簡便に検査する体内・体外診断薬としても応用することができる化合物を見出し、本発明を完成させた。

【0010】

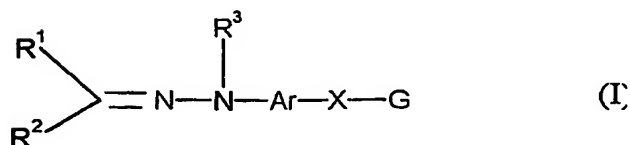
本発明の化合物は、アミロイド（様）蛋白質が関与するアルツハイマー病の他、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、II型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウェルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病などのコンフォメーション病の治療および診断薬として用いることができる。

【0011】

即ち、本発明は、以下の一般式（I）で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を提供するものである。

【0012】

【化2】



【0013】

（式中、 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル

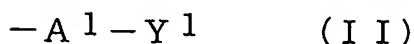
基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基を意味し、置換基は以下の群(A)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。

【0014】

群(A) :

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、モルホリノカルボニルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、テトラゾリル基、トリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基、アミノスルホニルアルキル基、N-アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラルキル基、

次式(I I)で表される基

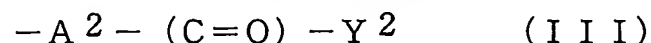


(基中、 A^1 は、単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基を意味する。 Y^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カ

ルボキシシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2~3個を意味する。)、

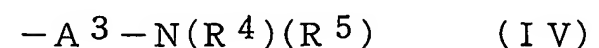
次式 (I I I) で表される基



(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する)を意味する。 Y^2 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環基を意味する。)

Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシシル基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2~3個を意味する。)、

次式 (I V) で表される基



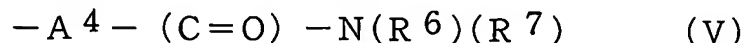
(基中、 A^3 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6の-(C=O)-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)を意味する。)

R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル

基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。

) および

次式 (V) で表される基、



(基中、 A^4 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 の-O-アルキレン基 (ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する) を意味する；

R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。

) ；

【0015】

R^3 は、水素原子、置換基を有することもあるアルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を意味する；

A^r は、芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の 5~7 員の複素環、飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環から誘導される 2 価の基を意味し、群 (B) から選ばれる 1 個または同一もしくは異なった 2~3 個の置換基を有してもよい。

群 (B) ；

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、アルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキル

チオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基;

【0016】

Xは、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1~3のアルキレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1~3のアルケニレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1~3のアルキニレン基またはカルボニル基を意味する;

【0017】

Gは、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基を意味し、置換基は以下の群(C)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2~3個の置換基を意味する。

群(C):

ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、オキソ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基。

また、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ用として有用な、式(I)の置換基R¹、R²、R³、A_rまたはGのいずれかが放射線放出核種で標識されている化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含む放射性診断薬を提供するものである。

【0018】

さらには、一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬、アミロイド蛋白質もしくはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害剤、を含むコンフォメーション病の予防および／または治療剤、アミロイドが蓄積することに起因する疾患の予防および／または治療剤を提供するものであり、また、アルツハイマー病、ダウン症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、II型糖尿病、透析アミロイドーシス、AAアミロイドーシス、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、マックス・ウエルズ症候群、限局性心房性アミロイド、甲状腺髄様癌、皮膚アミロイドーシス、限局性結節性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、脳血管アミロイドーシス、家族性地中海熱、パーキンソン病、タウオパチー、ALS、CAGリピート病の予防および／または治療剤を提供するものである。

【0019】

【発明の実施の形態】

以下に、一般式 (I) で表される化合物における置換基について説明する。

【0020】

<R¹およびR²について>

R¹およびR²は、各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基を意味するものである。

【0021】

ここで、アルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等を挙げることができる。

アルケニル基としては、二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のアルケニル基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基、プロペニル基等を挙げることができる。

アルキニル基としては、三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル基、プロピニル基等を挙げることができる。

アルキルアミノ基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基1個がアミノ基上に置換したものを意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基等を挙げることができる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0022】

ハロゲノアルキル基としては、上記のハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、クロロメチル基、1-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

ハロゲノアルケニル基としては、上記のハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上記の炭素数2～6のアルケニル基上に置換したものを意味し、例えば、2-クロロビニル基、2-ブロモアリル基などを挙げることができる。

ハロゲノアルキニル基としては、上記のハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上記の炭素数2～6のアルキニル基上に置換したものを意味し、例えば、2-クロロエチニル基、2-ブロモプロピニル基などを挙げることができる。

アルコキシカルボニル基としては、メトキシ基、エトキシ基等の直鎖状、分枝

状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基とカルボニル基から構成される炭素数 2～7 の基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を挙げることができる。

N-アルキルカルバモイル基としては、上記の炭素数 1～6 のアルキル基 1 個がカルバモイル基上に置換したものを意味し、例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基等を挙げることができる。

【0023】

N, N-ジアルキルカルバモイル基としては、同種または異種の上記の炭素数 1～6 のアルキル基 2 個がカルバモイル基上に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基等を挙げることができる。

N-ヒドロキシアリルカルバモイル基としては、水酸基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルキル基に置換したヒドロキシアリル基 1 個がカルバモイル基上に置換したものを意味し、例えば、N-ヒドロキシメチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基等を挙げることができる。

アリール基としては、炭素数 6～14 のアリール基を意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビフェニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する複素環が 1 個の基となったものを示し、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピリミジル基、ピラジリル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げることができる。本発明においては、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、

イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジ
ル基、ピリミジル基、ピラジル基、トリアジニル基等が好ましい。

【0024】

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基とは、飽和もしくは
不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを意味し、そ
の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の(1)～(3
)を意味する。

(1) 同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～7員の複素環が2～3個縮
合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

(2) 1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1～2個の飽和または不
飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合
複素環、および

(3) 2個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和
の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環。

上記の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子およ
び窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、例
えば、フラン、ピロール、チオフエン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾー
ル、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジ
ン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジ
ン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、
テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、チアジアジン、オキサジアジン、ア
ゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン、チアゼピン、オキサゼピン等挙げることが
できる。また、飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、例えばシクロ
ペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジ
エン、ベンゼン等を挙げることができる。

【0025】

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基の具体例としては、
インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、イン
ダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソ

キノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾピリミジニル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基等を挙げることができる。上記の縮合複素環基の縮合形式には特に制限はない。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基としては、上記の(2)および(3)の場合が好ましく、さらには(2)が好ましい。(2)の中でも、1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性の縮合複素環が1価の基となったものが好ましく、さらには、1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個ベンゼン

環が縮合して形成された2環性の縮合複素環が1価の基となったものが好ましい。本発明においては、イソインドリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾピリミジル基、イミダゾピリジル基およびテトラヒドロイミダゾピリジル基等が好ましく、テトラヒドロイソキノリル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾピリミジル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基等が特に好ましい。

【0026】

アリールアルケニル基としては、上記のアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、スチリル基等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基としては、上記の飽和もしくは不飽和の複素環基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジルエテニル基等を挙げることができる。

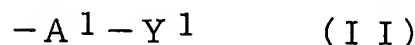
飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基としては、上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、ベンゾフリルエテニル基、インドリルエテニル基等を挙げることができる。

【0027】

上記のアリール基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、アリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、および、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基は、群(A)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してもよく、以下に、これら置換基について説明する。

【0028】

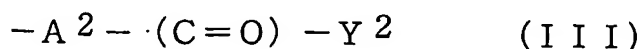
群 (A) は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、アラルキルオキシ基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、モルホリノカルボニルアルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、テトラゾリル基、トリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基、アミノスルホニルアルキル基、N-アルキルアミノスルホニルアルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラルキル基、
次式 (I I) で表される基



(基中、 A^1 は単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルキレン基を意味する。 Y^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5~7 員の複素環基を意味する。)

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる 1 個または同一もしくは異なった 2~3 個を意味する。)、

次式 (I I I) で表される基

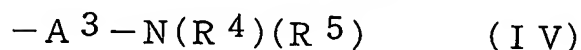


(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1~6 の-O-アルキレン基 (ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する

)を意味する。 Y^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。

Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)、

次式 (IV) で表される基

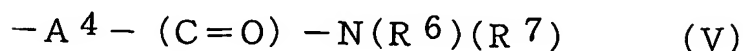


(基中、 A^3 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-(C=O)-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する)を意味する。

R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。

)および

次式 (V) で表される基、



(基中、 A^4 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する)

を意味する。

R⁶ および R⁷ は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノアルキルカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。

) からなるものである。

【0029】

群 (A) において、ハロゲン原子としては、上述と同様に、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

アルキル基としては、上述と同様に、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等を挙げることができる。

アルコキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、tert-ブトキシ基等を挙げることができる。

ハロゲノアルキル基としては、上述と同様に、ハロゲン原子 1 個または同種もしくは異種のハロゲン原子 2～3 個が上記の炭素数 1～6 のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、クロロメチル基、1-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

ヒドロキシアルキル基としては、水酸基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルキル基に置換したものを意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等を挙げることができる。

【0030】

アルコキシカルボニル基としては、上記の炭素数 1～6 のアルコキシ基とカルボニル基から構成される炭素数 2～7 の基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を挙げることができる。

アミノアルキル基としては、アミノ基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルキル基に置換したものを意味し、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基等を挙げる

ことができる。

カルボキシアルコキシ基としては、カルボキシ基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、カルボキシメトキシ基、1-カルボキシエトキシ基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルコキシ基としては、上記の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基等を挙げることができる。

【0031】

アラルキルオキシ基としては、上記のアラルキル基と酸素原子から構成される基を意味し、ベンジルオキシ基等を挙げることができる。

N-アルキルアミノアルキルカルボニル基としては、上記の炭素数 1～6 のアルキル基 1 個がアミノ基上に置換した N-アルキルアミノ基 1 個が炭素数 1～6 のアルキル基上に置換した N-アルキルアミノアルキル基とカルボニル基から構成される基を意味し、例えば、N-メチルアミノメチルカルボニル基、N-エチルアミノメチルカルボニル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基としては、同種または異種の上記の炭素数 1～6 のアルキル基 2 個がアミノ基上に置換した N, N-ジアルキルアミノ基 1 個が炭素数 1～6 のアルキル基上に置換した N, N-ジアルキルアミノアルキル基とカルボニル基から構成される基を意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノメチルカルボニル基、N, N-エチルメチルアミノメチルカルボニル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキル基としては、カルボキシ基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルコキシ基としては、上記の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基等を挙げることができる。

【0032】

モルホリノカルボニルアルコキシ基としては、モルホリノ基とカルボニル基から構成されるモルホリノカルボニル基1個が上記の炭素数1～6のアルコキシ基に置換したものを意味し、例えば、モルホリノカルボニルメトキシ基、モルホリノカルボニルエトキシ基等を挙げることができる。

アルキルチオ基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基と硫黄原子から構成される基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基等を挙げることができる。

アミノスルホニル基は、アミノ基とスルホニル基から構成される基、 $-SO_2NH_2$ を意味する。

N-アルキルアミノスルホニル基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基1個が上記のアミノスルホニル基に置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノスルホニル基、N-エチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノスルホニル基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基2個が上記のアミノスルホニル基に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノスルホニル基、N, N-エチルメチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。

【0033】

スルホ基とは、 $-SO_3H$ を意味する。

アルキルスルホニル基としては、上記の炭素数1～6のアルキル基とスルホニル基から構成されるものを意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等を挙げることができる。

アルキルスルホニルアルキル基としては、上記のアルキルスルホニル基1個が上記の炭素数1～6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、メチルスルホニルメチル基、エチルスルホニルメチル基等を挙げることができる。

トリアルキルスズ基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアルキル基3個がスズに置換したものを意味し、例えば、トリメチルスズ基、トリブチルスズ基等を挙げることができる。

トリアルキルシリル基としては、同種または異種の上記の炭素数1～6のアル

キル基 3 個がケイ素に置換したものを意味し、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等を挙げることができる。

【0034】

アミノスルホニルアルキル基としては、上記のアミノスルホニル基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、アミノスルホニルメチル基、アミノスルホニルエチル基等を挙げることができる。

N-アルキルアミノスルホニルアルキル基としては、上記のアミノスルホニルアルキル基のアミノ基上に上記の炭素数 1～6 のアルキル基 1 個が置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノスルホニルメチル基、N-エチルアミノスルホニルメチル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基としては、上記のアミノスルホニルアルキル基のアミノ基上に同種または異種の上記の炭素数 1～6 のアルキル基 2 個が置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノスルホニルメチル基、N-エチル-N-エチルアミノスルホニルメチル基等を挙げることができる。

アラルキル基としては、上記のアリール基 1 個が上記の炭素数 1～6 のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等を挙げることができる。

【0035】

次式 (I I) で表される基



(基中、 A^1 は単結合またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキレン基を意味する。 Y^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基を意味する。

Y^1 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキ

ル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2~3個を意味する。)におけるA¹中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

【0036】

Y¹における飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1価の基となったものを示し、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げることができる。

Y¹上の置換基としてのハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルコキシカルボニル基は上述と同様のものを意味する。

【0037】

N-アルキルアミノ基としては、上述の炭素数1~6のアルキル基1個がアミノ基上に置換したものを意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノ基としては、同種または異種の上述の炭素数1~6のアルキル基2個がアミノ基上に置換したものを意味し、例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-エチルメチルアミノ基等を挙げることができる。

N-アルキルアミノアルキル基としては、上記のN-アルキルアミノ基1個が炭素数1~6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、N-メチルアミノメチル基、1-(N-メチルアミノ)エチル基等を挙げることができる。

N, N-ジアルキルアミノアルキル基としては、上記のN, N-ジアルキルアミノ基1個が炭素数1~6のアルキル基上に置換したものを意味し、例えば、N

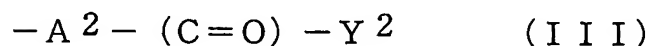
、N-ジメチルアミノメチル基、N, N-エチルメチルアミノメチル基等を挙げることができる。

N-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基としては、上述の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基および炭素数1～6のアルキル基がそれぞれアミノ基に置換したものを意味し、例えば、N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ基、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ基等を挙げることができる。

N-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノアルキル基としては、上記のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基1個が上述の炭素数1～6のアルキル基に置換したものを意味し、例えば、N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノメチル基、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノメチル基等を挙げることができる。

【0038】

次式 (I I I) で表される基



(基中、 A^2 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の-O-アルキレン基(ただし、アルキレン基は基中のカルボニル基に結合する)を意味する。 Y^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基を意味する。)

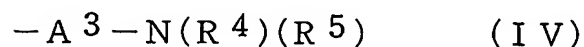
Y^2 上の置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲノアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基およびN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個を意味する。)における A^2 中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができ、-O

－アルキレン基としては、－Ｏ－メチレン基、－Ｏ－エチレン基等を挙げることができる。

Y²における飽和もしくは不飽和の５～７員の複素環基は、Y¹における飽和もしくは不飽和の５～７員の複素環基と同様のものを意味する。また、Y²上の置換基も同様のものを意味する。

【0039】

次式（IV）で表される基



（基中、A³は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数１～６のアルキレン基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数１～６の－Ｏ－アルキレン基（ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する）またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数１～６の－（C＝O）－アルキレン基（ただし、アルキレン基は基中の窒素原子に結合する）を意味する。

R⁴およびR⁵は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N－アルキルアミノスルホニル基、N，N－ジアルキルアミノスルホニル基、N－アルキルアミノアルキルカルボニル基、N，N－ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。）におけるA³中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができ、－Ｏ－アルキレン基としては、－Ｏ－メチレン基、－Ｏ－エチレン基等を挙げることができ、－（C＝O）－アルキレン基としては、例えば、－（C＝O）－メチレン基、－（C＝O）－エチレン基等を挙げることができる。

【0040】

R⁴およびR⁵におけるアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N－アルキルアミノス

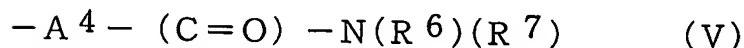
ルホニル基、N，N－ジアルキルアミノスルホニル基、N－アルキルアミノアルキルカルボニル基、N，N－ジアルキルアミノアルキルカルボニル基は上述と同様のものを意味する。

アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルカノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基等の炭素数7～15のアロイル基およびアルカノイル基に上述のアリール基1個が置換したアリールアルカノイル基（例えば、フェナセチル基など）を意味する。

アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基としては、ケイ素にフェニル基2個と上述の炭素数1～6のアルキル基1個が置換した基が酸素原子を介してアルキレン基と結合する基を意味し、例えば、2－（tert－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチル等を挙げることができる。

【0041】

次式（V）で表される基、



（基中、 A^4 は、単結合、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基またはハロゲン原子もしくは水酸基で置換されることもある直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6の－O－アルキレン基（ただし、アルキレン基はカルボニル基に結合する）を意味する。

R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N－アルキルアミノスルホニル基、N，N－ジアルキルアミノスルホニル基、N－アルキルアミノアルキルカルボニル基、N，N－ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基を意味する。）における A^4 中のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができ、－O－アルキレン基としては、－O－メチレン基、－O－エチレン基等を挙げることができる。

R⁶ および R⁷ における各々の基は、R⁴ および R⁵ と同様のものを意味する。

【0042】

本発明において、R¹ および R² としては、水素原子、アルキル基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル基、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基等が好ましい。

【0043】

また、アリール基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基、アリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の複素環アルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環アルケニル基上に置換することもある置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルコキシ基、アルコキシカルボニルアルコキシ基、N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、カルボキシアルキル基、アミノスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、アミノスルホニルアルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル基、アラルキル基、式(I I)、(I I I)、(I V)ならびに(V)で表される基が好ましい。

【0044】

また、式(I I)で表される基において、Y¹上の置換基としては、アルキル基、アミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノ基等が好ましい。

式(I I I)で表される基において、A²としては、単結合または炭素数1～6の-O-アルキレン基が好ましく、Y²上の置換基としては、アルキル基が好ましい。

式(I V)で表される基において、R⁴ および R⁵ としては、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲノアルキル基、アシル基

、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、N，N－ジアルキルアミノスルホニル基、N，N－ジアルキルアミノアルキルカルボニル基、アルキルジフェニルシリルオキシアルキル基等が好ましい。

式(V)で表される基において、R⁶およびR⁷としては、各々独立して、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基等が好ましい。

【0045】

<R³について>

R³は、水素原子、置換基を有することもあるアルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を意味する。ここで、アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基は、<R¹およびR²について>で説明したものと同様のものを意味する。アルキル基上の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、N－アルキルカルバモイル基、N，N－ジアルキルカルバモイル基、N－アルキルアミノ基、N，N－ジアルキルアミノ基等を挙げることができる。これらの基は、<R¹およびR²について>で説明したものと同様のものを意味する。本発明において、R³としては、水素原子が好ましい。

【0046】

<Arについて>

Arは、芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環から誘導される2価の基を意味するものである。

【0047】

ここで、芳香族炭化水素としては、ベンゼン、ビフェニル、p－テルフェニル、ジフェニルメタン、インデン、ナフタレン、テトラリン、アントラセン等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環としては、<R¹およびR²について>で説明したものと同様のものを意味する。

本発明において、Arとしては、芳香族炭化水素または飽和もしくは不飽和の

5～7員の複素環から誘導される2価の基が好ましい。特に芳香族炭化水素から誘導される2価の基が好ましく、中でもフェニレン基が好ましい。フェニレン基としては、*o*-フェニレン基、*m*-フェニレン基、*p*-フェニレン基のいずれでもよいが、中でも*p*-フェニレン基が好ましい。

【0048】

上記の芳香族炭化水素、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環から誘導される2価の基は群(B)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してよい。群(B)は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、アルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N,N-ジアルキルアミノスルホニル基、スルホ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基からなるものであり、これらの基はR¹、R²およびR³の説明において、上述したものと同一ものを意味する。

本発明においては、群(B)中、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシアルキル基等が好ましい。

【0049】

<Xについて>

Xは、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルケニレン基、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキニレン基またはカルボニル基を意味するものである。

【0050】

ここで、炭素数1～3のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基等を挙げることができる。

炭素数1～3のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基等を挙げることができる。

炭素数1～3のアルキニレン基としては、エチニレン基、プロピニレン基等を

挙げることができる。

アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基は、置換基を有してもよいが、置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子および水酸基等を挙げることができる。

本発明において、Xとしては、単結合または置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数1～3のアルキレン基が好ましい。

【0051】

<Gについて>

Gは、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルキニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基を意味するものである。

【0052】

ここで、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキサジエニル基、フェニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、例えば、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ナフチル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基および飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環基は、R¹、R²およびR³において、説明したものと同一ものを意味する。

【0053】

上記の基は、群(C)から選ばれる1個または同一もしくは異なった2～3個の置換基を有してもよく、以下に、これらの置換基について説明する。

群(C)は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、シアノ基、アミノ基、

ニトロ基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、オキソ基、トリアルキルスズ基、およびトリアルキルシリル基からなるものである。

【0054】

ここで、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルケニル基、N-アルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、トリアルキルスズ基およびトリアルキルシリル基は、R¹、R²、R³およびArにおいて、説明したものと同一ものを意味する。

ハロゲノアルコキシ基としては、ハロゲン原子1個または同種もしくは異種のハロゲン原子2～3個が上述の炭素数1～6のアルコキシ基上に置換したものを意味し、例えば、クロロメトキシ基等を挙げることができる。

【0055】

本発明において、Gとしては、ハロゲン原子、ハロゲノアルケニル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、N, N-ジアルキルアミノ基、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基等が好ましく、フッ素原子、ヨウ素原子、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、メトキシ基、オキサゾリル基、ピリジル基、オキサジアゾリル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基等を具体的に好ましいものとして挙げることができる。

また、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環基上の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、ハロゲノアルキ

ル基、ハロゲノアルケニル基、ハロゲノアルコキシ基、N, N-ジアルキルアミノ基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基、オキソ基、トリアルキルスズ基およびトリアルキルシリル基等が好ましい。

【0056】

本発明の一般式 (I) で表される化合物は、ヒドラゾンの C=N および炭素-炭素二重結合における個々の立体異性体およびそれらの混合物、また、ラセミ体、ラセミ体混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマー等の光学あるいは幾何異性体およびそれらの混合物の全てを包含するものである。

【0057】

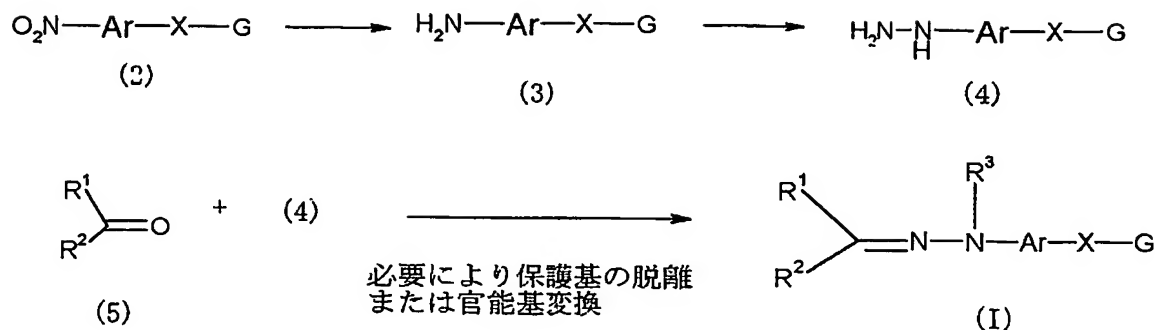
本発明の一般式 (I) で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩および p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式 (I) で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

【0058】

一般式 (I) で表される本発明の化合物は、種々の方法により製造することができ、以下に、製造方法の一例を説明する。なお、反応に際しては必要に応じて置換基を保護基で保護して行なえばよく、各置換基の変換順序は特に限定されるべきものではない。

【0059】

【化3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar 、 X および G は、前記と同じものを示す。)

【0060】

本発明の化合物(I)は、式(4)で表されるヒドラジン化合物に、式(5)で表されるアルデヒド化合物またはケトン化合物を反応させ、次いで所望により、保護基の除去や官能基変換をすることにより製造することができる。

【0061】

通常、反応は溶媒中において、室温ないし加温下に行うが、アルデヒド化合物およびケトン化合物の種類により、加熱還流下に反応を実施することで反応が円滑に進行し、さらに脱水装置を用いて反応させるのがより有利である。

溶媒としては、基質、生成物、または試薬等と反応しない有機溶媒、例えばエタノール、メタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、シクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジオキサン、ジメトキシメタン、ジメトキエタン、酢酸エチル、アセトニトリル、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の各種溶媒およびこれらの混合溶媒を用いることができる。好ましくは、エタノール、メタノール、ベンゼンおよびトルエン等およびこれら溶媒を含む混合溶媒を挙げることができる。保護基の除去は、常法にしたがって行えば良く、官能基変換の例として、窒素原子の保護基である第3級ブトキシカルボニル基の場合、塩酸あるいはトリフルオロ酢酸を用いることにより、本発明の化合物(I)を製造することができる。

上記の製造方法により製造された本発明の化合物(I)は、遊離体あるいはその塩として単離し、精製することができる。単離および精製は抽出、留去、結晶

化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適応して行うことができる。

こうして得られた遊離化合物またはその塩は、通常の造塩反応に付すことよりさらに別の塩に導くことができる。

【0062】

本発明の化合物 (I) の中間体 (ヒドラジン化合物 (4)) は、式 (3) で表されるアミノ化合物より製造することができる。アミノ化合物 (3) を常法にしたがって塩酸等の酸性水溶液またはエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド等の混合溶媒を溶媒として、冷却下、室温または加熱下に亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸イソアミルと作用させた後、塩化スズ、亜硫酸ナトリウム、トリフェニルホスフィン、亜鉛、ホウ素化水素ナトリウム等の還元剤を用いて製造することができる。

【0063】

本発明の化合物 (I) の中間体 (アミノ化合物 (3)) は、式 (2) で表されるニトロ化合物より製造することができる。ニトロ化合物 (2) をエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、水等およびこれらの混合溶媒を溶媒として、パラジウム-炭素、ラネーニッケルまたは白金等の触媒存在下に接触還元を付すことにより製造することができる。または、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、水等およびこれらの混合溶媒を溶媒として、塩化スズまたは酸性溶液中で、スズ、亜鉛、鉄等の金属を用いる還元反応により製造することができる。

【0064】

以下に、放射線放出核種で標識された本発明の化合物 (I) について、説明する。

本発明の化合物 (I) を標識するために使用し得る放射性元素としては、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{133}Xe 、 ^{201}Tl 等を挙げることができ、好ましくは、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I

I、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 等の放射性ヨウ素原子等を挙げることができる。

【0065】

以下に、放射線放出核種で標識された本発明の化合物（I）の製造方法の一例を説明する。

放射性ヨウ素原子で標識された本発明の化合物（I）は、置換基としてヨウ素原子、トリアルキルスズ基および／またはトリアルキルシリル基を有する本発明の化合物（I）に、放射性ヨウ素のナトリウム化合物、放射性ヨウ素のカリウム化合物等のアルカリ金属放射性ヨウ化物を反応させることで製造することができる。

放射性放出核種で標識された本発明の化合物（I）が、置換基としてヨウ素原子を有する場合とトリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基を有する場合とでは、反応に違いがあり、以下に説明する。

すなわち、置換基としてヨウ素原子を有する場合は、酸性条件下で、アルカリ金属放射性ヨウ化物と反応させることにより、非放射性ヨウ素原子が放射性ヨウ素原子に変換することができる。置換基としてトリアルキルスズ基、トリアルキルシリル基を有する場合は、酸性条件下でアルカリ金属放射性ヨウ化物と反応させ、さらにクロラミンT、過酸化水素、過酢酸等の酸化剤を反応させることにより、放射性ヨウ素原子で標識された本発明の化合物（I）を製造することができる。

また、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等で標識された本発明の化合物（I）は、これらの放射性放出核種が本発明の化合物（I）中の適当な原子に置換されていれさえすればよく、標識方法は種々のものが知られており、公知の方法に準じて製造すればよい。

得られた放射性放出核種で標識された本発明の化合物（I）を放射性医薬として用いる場合、未反応の放射性イオンと不溶性の不純物をメンブランフィルター、種々の充填剤を充填したカラム、HPLC等により精製することが望ましい。

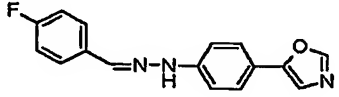
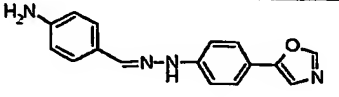
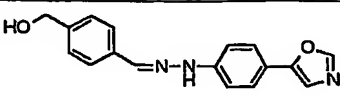
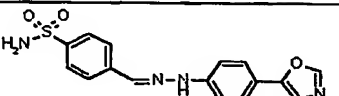
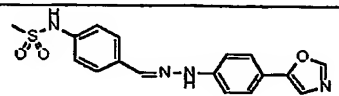
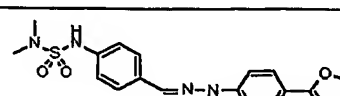
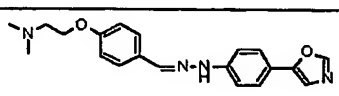
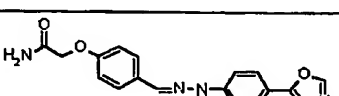
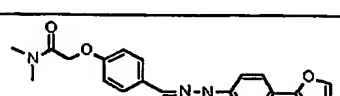
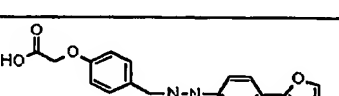
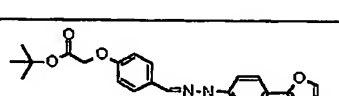
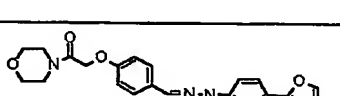
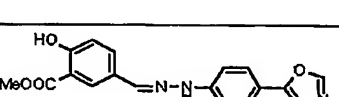
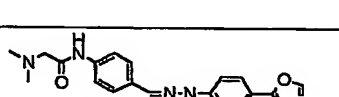
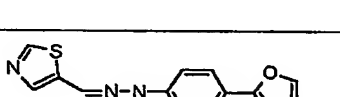
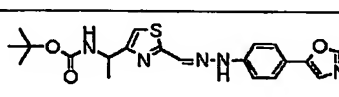
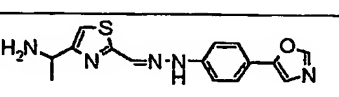
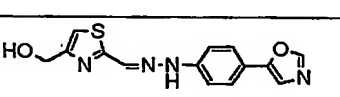
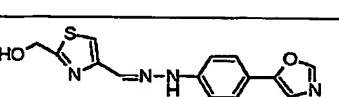
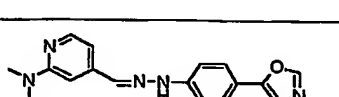
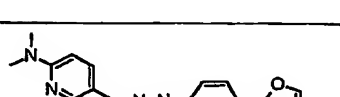

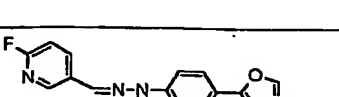
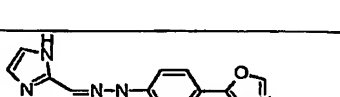

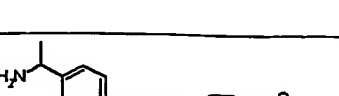
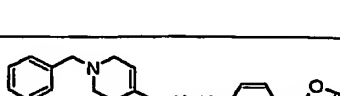
【0066】

本発明の一般式（I）で表される化合物としては、後記実施例に示す化合物、

化合物の塩、それらの溶媒和物のほか、下表で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物などを好ましいものとして挙げることができる。

【0067】

【表1】

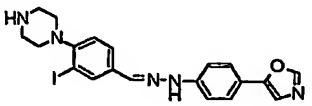
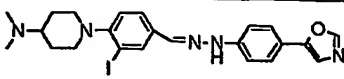
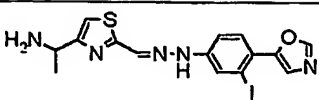
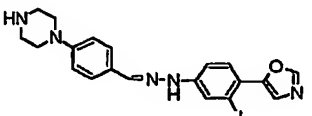
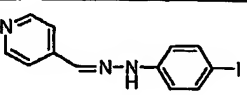
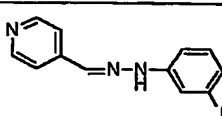
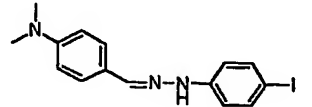
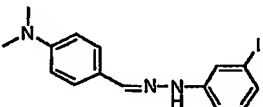
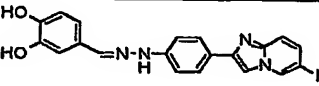
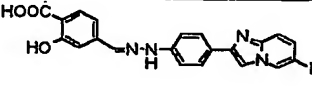
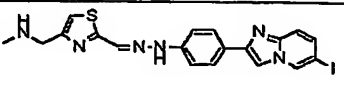
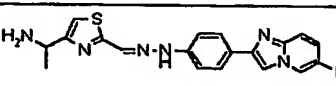
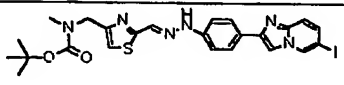
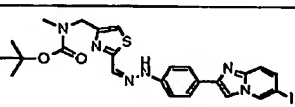
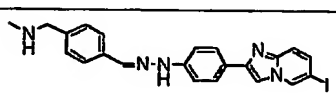
		
		
		
		
		
		
		
		
		

【0068】

【表 2】

【0069】

【表 3】

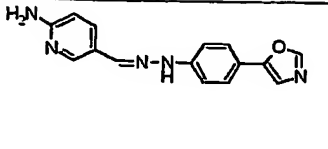
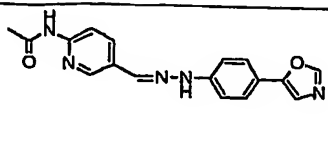
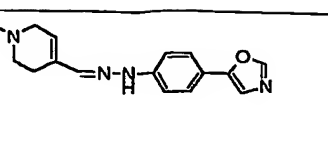
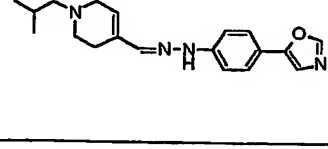
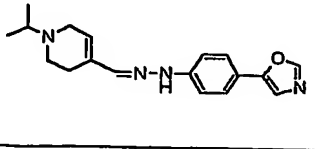
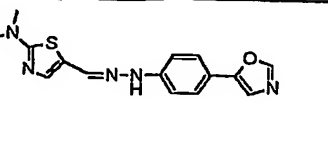
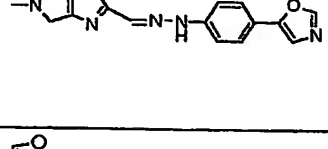
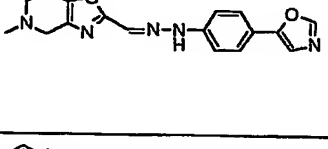
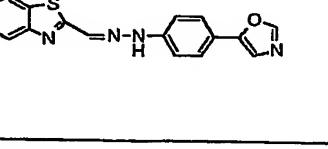
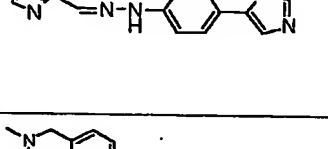
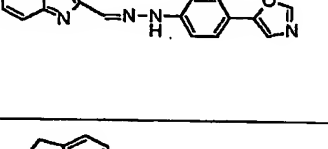
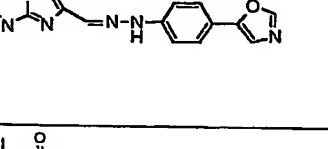
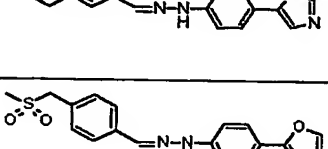
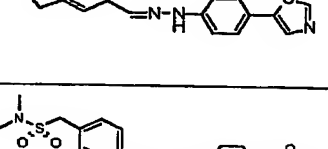
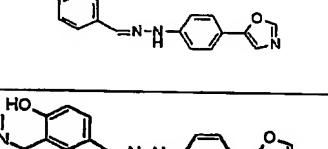
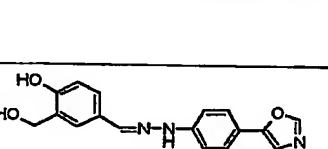
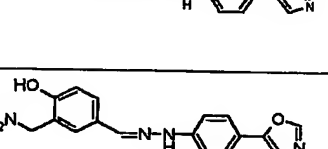
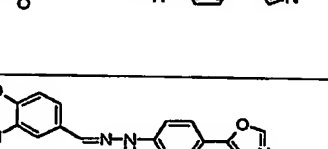
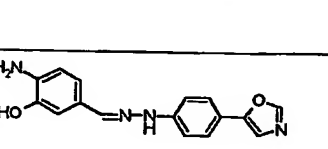
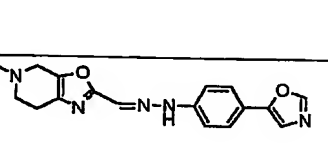
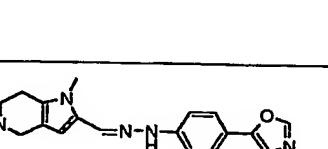
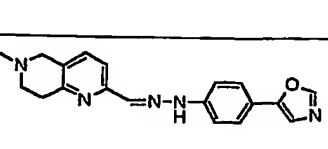
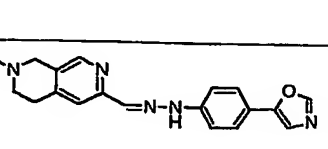
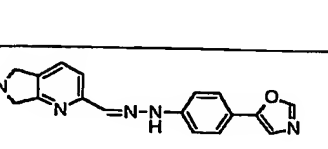
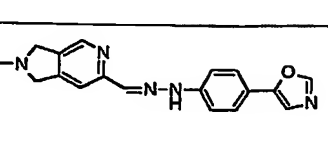
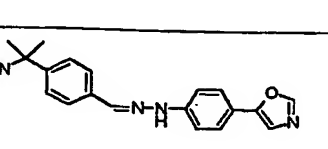
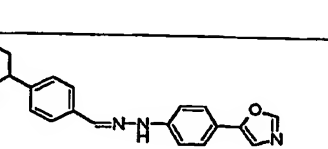
		
		
		
		
		

【0070】

【表 4】

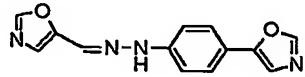
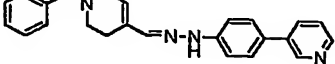
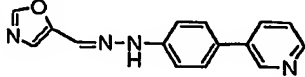
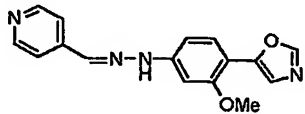
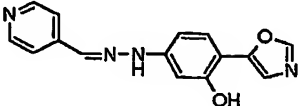
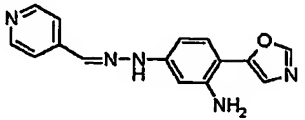
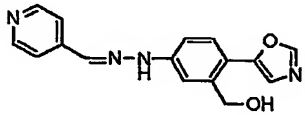
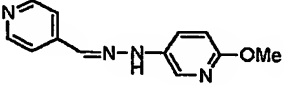
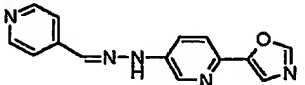
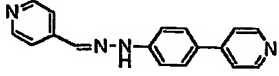
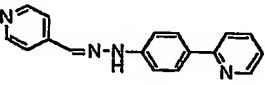
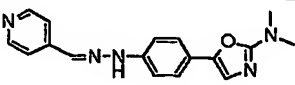
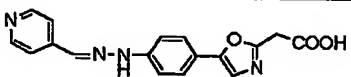
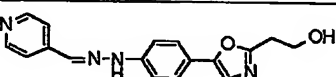
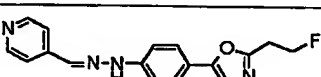
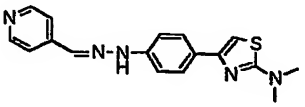
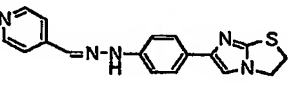
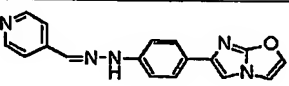
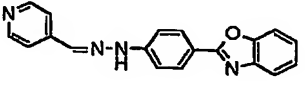
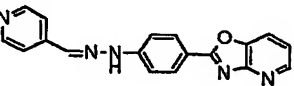
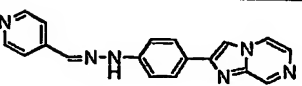
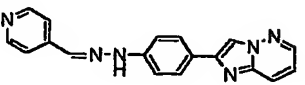
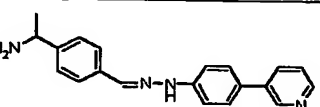
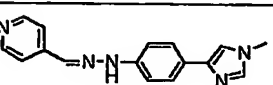
【0071】

【表 5】

【0072】

【表 6】

【0073】

本発明の一般式（I）で表される化合物を医薬として用いる場合、または、放射線放出核種で標識されている本発明の一般式（I）で表される化合物を医薬もしくは放射性診断薬として用いる場合、これらは経口または非経口的に投与することができ、用途や対象とする疾病に見合った剤形を選択すればよい。経口的に投与する剤形としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、内服液剤等を挙げるこ

とができ、非経口的に投与する剤形としては、注射剤、点眼剤、座剤、懸濁剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾール剤、プラスター剤等を挙げることができる。

これらの剤形への製剤化は、本発明の化合物 (I) の効果を損なわない範囲で、賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、懸濁化剤、保湿剤、溶解補助剤等の製剤添加物を適宜用いて行えばよい。

【0074】

本発明の一般式 (I) で表される化合物の投与量は、疾患の種類および程度、投与方法、投与する化合物ならびに患者の年齢、性別および体重によって、適宜決定すればよい。例えば、経口投与の場合、成人一日あたり、約 0.1 mg ~ 約 1000 mg を挙げることができる。投与時期としては、食前、食間、食後、就寝前等を挙げることができ、投与は、1 ~ 数回に分割してもよい。

また、放射線放出核種で標識されている本発明の一般式 (I) で表される化合物の場合、さらに SPECT 装置等の放射線イメージング装置の測定条件も考慮して、適宜決定すればよい。例えば、放射能として、37 ~ 555 MBq、好ましくは、111 ~ 370 MBq である。

【0075】

【実施例】

以下に、参考例、実施例および試験例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0076】

本参考例、および実施例の記載中、下記略語を使用する。

(Boc)₂O: ジーtert-ブチル ジカルボネート

THF: テトラヒドロフラン

DMF: ジメチルホルムアミド

DMSO: ジメチルスルフォキシド

EDC·HCl: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

NMM: N-メチルモルホリン

AIBN: 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル

DMA P: 4-ジメチルアミノピリジン

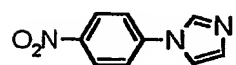
【0077】

参考例 1

1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール

【0078】

【化4】



【0079】

4-クロロニトロベンゼン (5.0 g) およびイミダゾール (10.8 g) を 150℃にて加熱溶解し、15時間攪拌した。反応液を氷水 (200 ml) に注ぎ、1時間激しく攪拌した。不溶物をろ取し、水およびエタノールで洗浄して標記化合物 (4.37 g) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (1H, br s), 7.38 (1H, br s), 7.58 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.38 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 190 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

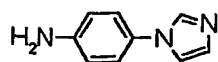
【0080】

参考例 2

4-(イミダゾール-1-イル)フェニルアミン

【0081】

【化5】



【0082】

水素雰囲気下、1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール (1.47 g) および 20%水酸化パラジウム-炭素 (300 mg) のエタノール溶液 (80 ml)

を、室温にて5時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、ヘキサンを加えて結晶化し、標記化合物 (1.17 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.78 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.89 (1H, s).

FAB-MS m/z : 160 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

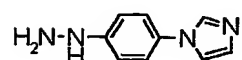
【0083】

参考例 3

4- (イミダゾール-1-イル) フェニルヒドラジン

【0084】

【化6】



【0085】

1- (4-アミノフェニル) イミダゾール (1.97 g) を濃塩酸 (15 ml) および水 (30 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (1.02 g) の水溶液 (6 ml) をゆっくり滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (5.90 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に20%水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール = 9 : 1 (500 ml) を加えセライトろ過した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (932 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.32 (2H, br s), 4.13 (1H, br s), 6.84 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.99 (1H, s).

ESI-MS m/z : 175 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

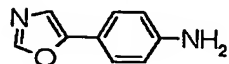
【0086】

参考例 4

4- (オキサゾール-5-イル) フェニルアミン

【0087】

【化7】



【0088】

1-ニトロ-4-(オキサゾール-5-イル) ベンゼン (1.0 g)、10% Pd-C (0.15 g) を、エタノール (150 ml) 中に加え、2時間常圧接触還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表記化合物 (0.82 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.83 (2H, br), 6.71 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.33\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s).

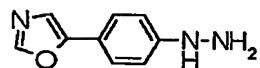
【0089】

参考例 5

4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン

【0090】

【化8】



【0091】

4-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン (0.51 g) を水 (2.5 ml) 中に加え、濃塩酸 (5 ml) を滴下して溶解させた。氷冷下、亜硝酸ソーダ (0.79 g) の水 (2 ml) 溶液を滴下した。30分間攪拌し、塩化スズ二水和物 (1.8 g) の濃塩酸 (5 ml) 溶液を滴下し、室温まで昇温した。濃アンモニア水でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、表記化合物 (0.30 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.62 (2H, br s), 5.33 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=8.57\text{ Hz}$), 7.

1.8 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.57$ Hz), 7.84 (1H, s).

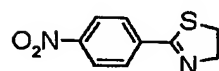
【0092】

参考例 6

2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロチアゾール

【0093】

【化9】



【0094】

4-シアノニトロベンゼン (1.14 g) および 2-メルカプトエチルアミン塩酸塩 (874 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に、室温にて炭酸カリウム (3.19 g) を加えて 14 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水 (150 ml) で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:1) に付し、標記化合物 (550 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 4.52 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 7.99 (2H, br d, $J=8.8$ Hz), 8.27 (2H, br d, $J=8.8$ Hz).

ESI-MS m/z : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

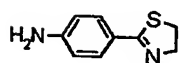
【0095】

参考例 7

4-(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)フェニルアミン

【0096】

【化10】



【0097】

2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロチアゾール(550mg)のエタノール溶液(20ml)に、亜鉛粉末(863mg)および塩化アンモニウム(706mg)を加え、室温にて14時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去してヘキサンで再結晶し、標記化合物(472mg)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 3.43 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 178 M^+ .

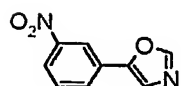
【0098】

参考例 8

3-(オキサゾール-5-イル)ニトロベンゼン

【0099】

【化11】



【0100】

3-ニトロベンズアルデヒド(10g)およびp-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(12.9g)をメタノール(120ml)に溶解し、室温にて炭酸カリウム(11.0g)を加え1.5時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水(300ml)を加えて結晶化し、これを水、エタノール、ヘキサンで洗浄して標記化合物(8.79g)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 8.52 (1H, br s).

FAB-MS m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

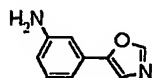
【0101】

参考例 9

3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミン

【0102】

【化12】



【0103】

3-(オキサゾール-5-イル)ニトロベンゼン (3.56 g) をエタノール (80 ml) および酢酸エチル (80 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (1.9 g) を加え、水素雰囲気下15時間室温にて攪拌した。触媒をろ過後、溶媒を留去し、得られた結晶をヘキサンで洗浄し標記化合物 (2.80 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (2H, br s), 6.66 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, br s), 7.05 (1H, br d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.88 (1H, s).

FAB-MS m/z : 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

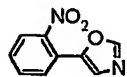
【0104】

参考例10

2-(オキサゾール-5-イル)ニトロベンゼン

【0105】

【化13】



【0106】

2-ニトロベンズアルデヒド (10 g) およびp-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (12.9 g) にメタノール (120 ml) を加え、さらに炭酸カリウム (11.0 g) を加えて2時間加熱還流した。溶媒を留去後、水 (300 ml) を加えて結晶化させ、これを水、ヘキサン、エタノールで洗浄して乾燥し標記化合物 (8.55 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (1H, s), 7.55 (1H, ddd, $J=1.4\text{ Hz}$, 7.9Hz, 7.8Hz), 7.67 (1H, ddd, $J=1.3\text{ Hz}$, 7.9Hz, 7.8Hz), 7.72 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$, 7.8Hz), 7.86 (1H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.0Hz), 7.97 (1H, s).

FAB-MS m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

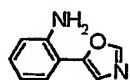
【0107】

参考例 11

2-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン

【0108】

【化14】



【0109】

2-(オキサゾール-5-イル) ニトロベンゼン (1.01g) のエタノール溶液 (30ml) に5%パラジウム炭素 (500mg) を加え、水素雰囲気下15時間室温にて攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) に付し、標記化合物 (777mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.19 (2H, br s), 6.78 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=10.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s).

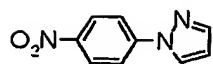
【0110】

参考例 12

1-(4-ニトロフェニル) ピラゾール

【0111】

【化15】



【0112】

4-クロロニトロベンゼン (6.0 g) およびピラゾール (25.9 g) を 210℃ にて加熱溶解し、7日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (400 ml) で希釈し、水 (100 ml) で三回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) に付し、得られた固形物をアセトン (100 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて一晩攪拌して析出した結晶をろ取し、標記化合物 (4.32 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.56 (1H, br s), 7.80 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.35 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 190 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

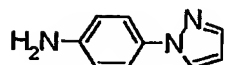
【0113】

参考例 12

4-(ピラゾール-1-イル)フェニルアミン

【0114】

【化16】



【0115】

水素雰囲気下、1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール (2.91 g) および 5%パラジウム炭素 (1.4 g) のエタノール溶液 (80 ml) を、室温にて 24時間攪拌した。触媒をろ過後、ろ液を減圧濃縮後フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) に付し、標記化合物 (2.45 g) を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.73 (2H, br s),

6. 41 (1H, br s), 6. 75 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7. 44 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7. 67 (1H, s), 7. 78 (1H, s).

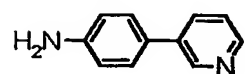
【0116】

参考例 14

4- (ピリジン-3-イル) フェニルアミン

【0117】

【化17】



【0118】

アルゴン置換下、4-アミノブロモベンゼン (855mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (672mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (937mg)、水酸化カリウム (979mg) の THF 溶液 (60ml) に、3-ピリジル-ジエチルボラン (1.5g) および水 (1滴) を加え、14時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、酢酸エチル (300ml) で希釈し、水 (100ml) で二回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) に付し、標記化合物 (465mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3. 79 (2H, br s), 6. 77 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7. 30 (1H, dd, $J=4.9$ and 7. 8 Hz), 7. 40 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7. 80 (1H, dd, $J=3.9$ Hz, 7. 9 Hz), 8. 50 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 8. 79 (1H, s).

FAB-MS m/z : 171 ($M+H$) $^+$.

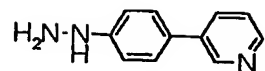
【0119】

参考例 15

4- (ピリジン-3-イル) フェニルヒドラジン

【0120】

【化18】



【0121】

4-(ピリジン-3-イル)フェニルアミン (214 mg) を塩酸 (4 ml) および水 (2 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (95 mg) の水溶液 (2 ml) を30分かけて滴下した。同温のまま1時間攪拌した後、塩化スズ (II) 二水和物 (709 mg) の塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に20 wt %水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (100 ml) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (183 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.64 (2H, br s), 5.31 (1H, br s), 6.93 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 8.51 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.9 Hz), 8.81 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 186 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

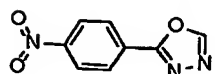
【0122】

参考例16

2-(4-ニトロフェニル) [1, 3, 4] オキサジアゾール

【0123】

【化19】



【0124】

4-ニトロ安息香酸ヒドラジド (5.06 g) とオルトギ酸トリエチルエステ

ル (100 ml) の混合物を加熱還流下 21 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄後、濾取した。粗生成物をエタノールにて再結晶し、標記化合物 (4.77 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (2H, m), 8.40 (2H, m), 8.61 (1H, s).

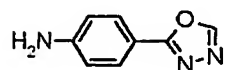
【0125】

参考例 17

4-([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルアミン

【0126】

【化20】



【0127】

2-(4-ニトロフェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール (4.37 g), 5% Pd-C (2.2 g) をエタノール (100 ml) -酢酸エチル (175 ml) に加え、7 時間常圧接触還元にした。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (3.53 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.08 (2H, br s), 6.74 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s).

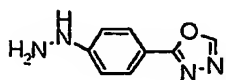
【0128】

参考例 18

4-([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルヒドラジン

【0129】

【化21】



【0130】

4-([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルアミン (0.8

1 g) を濃塩酸 (7.5 ml) および水 (3.8 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (414 mg) の水溶液 (3 ml) を滴下した。30 分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.71 g) の濃塩酸溶液 (5 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール = 10 : 1 を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (61 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.85 (1H, s).

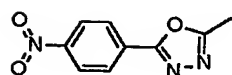
【0131】

参考例 19

2-メチル-5-(4-ニトロフェニル) [1, 3, 4] オキサジアゾール

【0132】

【化 22】



【0133】

4-ニトロ安息香酸ヒドラジド (5.04 g) とオルト酢酸トリエチルエステル (100 ml) の混合物を加熱還流下 24 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後、濾取した。粗生成物をエタノール、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (4.28 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 8.23 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.37 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.61 (1H, s).

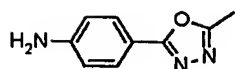
【0134】

参考例 20

4-(5-メチル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルアミン

【0135】

【化 2 3】



【0136】

2-メチル-5-(4-ニトロフェニル) [1, 3, 4] オキサジアゾール (4.11 g) 5% Pd-C (2.1 g) をエタノール (100 ml) -酢酸エチル (200 ml) に加え、7時間常圧接触還元にした。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (3.43 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 7.03 (2H, br s), 6.72 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

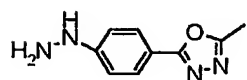
【0137】

参考例 21

4-(5-メチル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルヒドラジン

【0138】

【化 2 4】



【0139】

4-(5-メチル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルアミン (0.88 g) を濃塩酸 (7.5 ml) および水 (3.8 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (414 mg) の水溶液 (3 ml) を滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.71 g) の濃塩酸溶液 (5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム:メタノール=10:1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (659 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.6

7 (2H, br s), 5.53 (1H, br s), 6.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.88 (2H, d, J = 9.0 Hz).

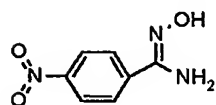
【0140】

参考例 22

N-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミジン

【0141】

【化25】



【0142】

4-ニトロベンズシアニド (4.44 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.25 g) のメタノール (300 ml) 溶液に炭酸カリウム (12.44 g) を加え、混合物を加熱還流下 14 時間攪拌した。冷却後、不溶物を濾去後、濾液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をジイソプロピルエーテル、n-ヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (4.80 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.06 (2H, s), 7.94 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.22 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.13 (1H, s).

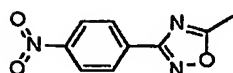
【0143】

参考例 23

5-メチル-3-(4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール

【0144】

【化26】



【0145】

N-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミジン (1.0 g) と酢酸無水物 (30 ml) の混合物を加熱還流下 11 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝100：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (690 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70 (3H, s), 8.18–8.40 (4H, m).

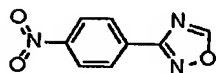
【0146】

参考例 24

3-(4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール

【0147】

【化27】



【0148】

N-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミジン (1.0 g) とオルトギ酸トリエチルエステル (20 ml) の混合物を加熱還流下 24 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣をジイソプロピルエーテル、エタノールで洗浄後、濾取、乾燥し、標記化合物 (520 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28–8.45 (4H, m), 8.85 (1H, s).

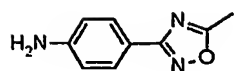
【0149】

参考例 25

4-(5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン

【0150】

【化 28】



【0151】

5-メチル-3-(4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール (600 mg)、塩化アンモニウム (781 mg) のメタノール溶液 (40 ml) に亜鉛 (1.91 g) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加えた後、混合物をセライト濾過した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去することにより標記化合物 (481 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 3.94 (2H, br s), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$).

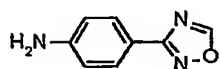
【0152】

参考例 26

4-([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン

【0153】

【化 29】



【0154】

3-(4-ニトロフェニル) [1, 2, 4] オキサジアゾール (430 mg)、塩化アンモニウム (602 mg) のメタノール溶液 (40 ml) に亜鉛 (1.47 g) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加えた後、混合物をセライト濾過した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=20:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化

合物 (344 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.98 (2H, br s), 6.74 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s).

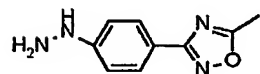
【0155】

参考例 27

4-(5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラジン

【0156】

【化30】



【0157】

4-(5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン (480 mg) を濃塩酸 (6.0 ml) および水 (3.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (227 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (1.48 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (452 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 5.44 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

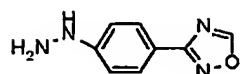
【0158】

参考例 28

4-([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラジン

【0159】

【化31】



【0160】

4-([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン (287 mg) を濃塩酸 (6.0 ml) および水 (3.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (148 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (963 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (220 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.66 (2H, br s), 5.48 (1H, br s), 6.90 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.68 (1H, s).

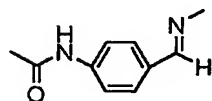
【0161】

参考例 29

N-(4-メチルイミノメチルフェニル) アセタミド

【0162】

【化32】



【0163】

4-ホルミルフェニルアセタミド (1.63 g) のエタノール (30 ml) 溶液にメチルアミン水溶液 (40%, 1.24 g) を加え、混合物を加熱還流下1時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣にクロロホルムを加えた。溶媒を減圧下、留去し標記化合物 (1.77 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.06 (3H, s), 3.39 (3H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.64 (4H, s), 8.24 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.10 (1H, s).

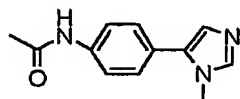
【0164】

参考例 30

N-[4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]アセタミド

【0165】

【化33】



【0166】

N-(4-メチルイミノメチルフェニル)アセタミド (1.20 g)、炭酸カリウム (1.88 g) のメタノール溶液 (40 ml) に p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (2.66 g) を加え加熱還流下、2 時間攪拌した。p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (1.33 g) を加えさらに加熱還流下、2 時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (804 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 3.65 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.56 (1H, br s).

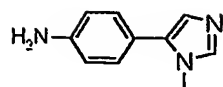
【0167】

参考例 31

4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミン

【0168】

【化34】



【0169】

N-[4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]アセタミド (708 mg) の DMSO 溶液 (20 ml) に 20% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、120℃にて2時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (480 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.61 (3H, s), 3.80 (2H, br s), 6.73 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.46 (1H, br s).

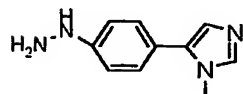
【0170】

参考例 32

4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルヒドラジン

【0171】

【化35】



【0172】

4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミン (430 mg) を濃塩酸 (4.0 ml)、水 (2.0 ml) および THF (2.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (206 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (1.34 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてア

ルカリ性にし、クロロホルム：メタノール＝10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物（289mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.24 (2H, br s), 3.62 (3H, s), 5.34 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, s).

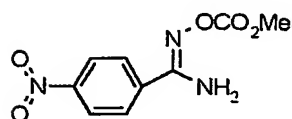
【0173】

参考例 33

N-(メトキシカルボニル) オキシ-4-ニトロベンズアミジン

【0174】

【化36】



【0175】

N-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミジン（1.0g）、ピリジン（0.67ml）の塩化メチレン（10ml）-THF（10ml）溶液に氷冷下、クロロ炭酸メチル（0.47ml）を加え、混合物を室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮し得られた残渣に水を加え、得られた結晶を濾取した。生成物をジエチルエーテル、メタノールで洗浄後、乾燥し、標記化合物（979mg）を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.79 (3H, s), 7.12 (2H, br s), 7.96 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

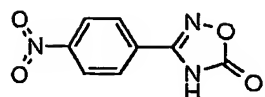
【0176】

参考例 34

3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【0177】

【化37】



【0178】

N-(メトキシカルボニル) オキシ-4-ニトロベンズアミジン (0.89 g) のピリジン (30 ml) 溶液を攪拌下、7時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を氷水中に注ぎ濃塩酸で酸性にした。析出した結晶を濾取し、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (715 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.07 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.43 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 13.28 (1H, s).

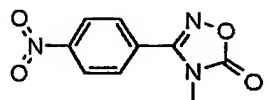
【0179】

参考例 35

4-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【0180】

【化38】



【0181】

3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン (0.28 g) のDMF (10 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60% in paraffin liquid, 79 mg) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (280 mg) を氷冷下、加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮後、得られた残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶

媒を留去後、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (208 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.44 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

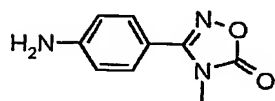
【0182】

参考例 36

4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルアミン

【0183】

【化39】



【0184】

4-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン (154 mg)、塩化アンモニウム (186 mg) のメタノール溶液 (20 ml) に亜鉛末 (455 mg) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。冷却後、反応混合物をセライト濾過、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去し、標記化合物 (118 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.32 (3H, s), 4.08 (2H, br s), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

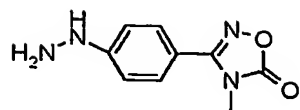
【0185】

参考例 37

4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラジン

【0186】

【化 40】



【0187】

4- (4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルアミン (100 mg) を濃塩酸 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (43 mg) の水溶液 (1 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (282 mg) の濃塩酸溶液 (1.5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (53 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 3.33 (3H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

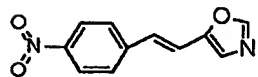
【0188】

参考例 38

(E)-5-[2-(4-ニトロフェニル)ビニル]オキサゾール

【0189】

【化 41】



【0190】

4-ニトロ桂皮アルデヒド (590 mg) および p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (650 mg) をメタノール (40 ml) に溶解し、室温にて炭酸カリウム (553 mg) を加え1.5時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水 (300 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（394 mg）を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.23 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

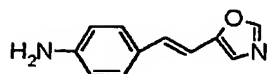
【0191】

参考例 39

(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル) ビニル] フェニルアミン

【0192】

【化42】



【0193】

(E)-5-[2-(4-ニトロフェニル) ビニル] オキサゾール (364 mg)、塩化アンモニウム (449 mg) のメタノール溶液 (50 ml) に亜鉛末 (1.10 g) を加え、加熱還流下、30分間攪拌した。冷却後、反応混合物をセライト濾過、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下、留去し、標記化合物 (314 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.41 (2H, s), 6.55 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.26 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s).

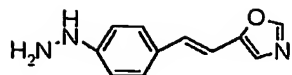
【0194】

参考例 40

(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル) ビニル] フェニルヒドラジン

【0195】

【化43】



【0196】

(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル)ビニル]フェニルアミン (20 mg) を濃塩酸 (4.0 ml)、水 (2.0 ml) および THF (2.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (98 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (639 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (178 mg) を結晶性固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.60 (2H, br s), 5.31 (1H, br s), 6.74 (1H, d, J=16.4 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.99 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=16.4 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.80 (1H, s).

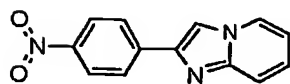
【0197】

参考例 41

2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0198】

【化44】



【0199】

2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (1.22 g) のアセトン (30 ml) 溶液に2-アミノピリジン (471 mg) を加え攪拌下、6時間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルアルコールで洗浄

後、乾燥し、標記化合物 (770mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 6.70 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.06 (1H, s), 8.09 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

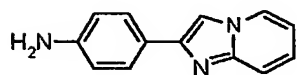
【0200】

参考例 42

4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミンおよび

【0201】

【化45】

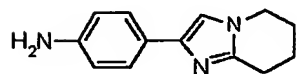


【0202】

4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン

【0203】

【化46】



【0204】

2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (740mg) のメタノール (150ml) - THF (150ml) 溶液に 5% Pd-C (370mg) を加え、5時間常圧接触還元が付した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム:メタノール=10:1溶出部より得た低極性分画を減圧濃縮し、4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (439mg) を結晶性固体として得、高極性分画を減圧濃縮し、4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (18

5 mg) を結晶性固体として得た。

【0205】

4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) フェニルアミン:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.21 (2H, br s), 6.61 (2H, m), 6.81 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=9.0\text{ Hz}$, 0.5 Hz), 7.62 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

【0206】

4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) フェニルアミン:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.90-2.00 (4H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.62 (2H, br s), 3.95 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

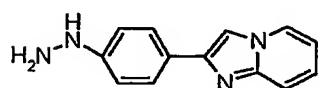
【0207】

参考例 43

4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) フェニルヒドラジン

【0208】

【化 47】



【0209】

4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) フェニルアミン (170 mg) を濃塩酸 (4.0 ml)、水 (2.0 ml) および THF (4.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (67 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (439 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム:メタノール=10:1を加えた後、セライトろ過し

た。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (180 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.60 (2H, br s), 5.30 (1H, br s), 6.74 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

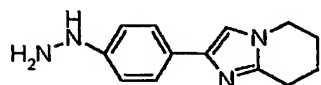
【0210】

参考例 44

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン

【0211】

【化48】



【0212】

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (133 mg) を濃塩酸 (4.0 ml)、水 (2.0 ml) に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (52 mg) の水溶液 (2 ml) を滴下した。40分攪拌後、塩化スズ二水和物 (336 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアンモニア水 (28%) を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=10：1を加えた後、セライトろ過した。濾液の有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記化合物 (127 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.94-2.00 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.96 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 5.17 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

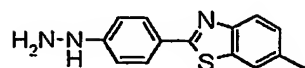
【0213】

参考例 45

4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン

【0214】

【化49】



【0215】

2-(4-アミノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール (1.25 g) を塩酸 (8 ml) および水 (4 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (395 mg) の水溶液 (4 ml) を30分かけて滴下した。同温のまま2時間攪拌した後、塩化スズ (II) 二水和物 (2.93 g) の塩酸溶液 (4 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応系に20wt%水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (300 ml) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (621 mg) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.41 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.77 (4H, m).

ESI-MS m/z : 256 ($M+H$) $^+$.

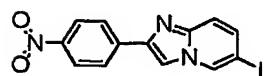
【0216】

参考例 46

6-ヨード-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0217】

【化50】



【0218】

2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (4.85 g) および2-アミノ-5-ヨードピリジン (4.38 g) をアセトン (80 ml) に溶解し、

70℃にて3時間加熱還流した。反応液を飽和重曹水(500ml)に注ぎ室温にて3時間攪拌した後ろ過して得られた固形物を水、エタノール、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(6.40g)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.47 (2H, s), 8.20 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.29 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.53 (1H, s), 8.95 (1H, s).

ESI-MS m/z : 366 ($M+H$) $^+$.

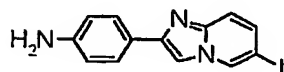
【0219】

参考例 47

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン

【0220】

【化51】



【0221】

6-ヨード-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(6.30g)をTHF(10ml)に溶解し、塩化スズ二水和物(19.5g)を加え80℃にて3時間加熱還流した。減圧濃縮にて大部分のTHFを留去した後、飽和重曹水(300ml)および酢酸エチル(300ml)を加えた。セライトろ過後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去して、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物(3.12g)を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 5.25 (2H, br s), 6.59 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33 (2H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.81 (1H, s).

ESI-MS m/z : 336 ($M+H$) $^+$.

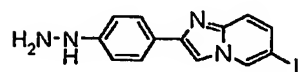
【0222】

参考例 48

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン

【0223】

【化52】



【0224】

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルアミン (1.48 g) を濃塩酸 (12 ml) および水 (24 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (366 mg) の水溶液 (6 ml) をゆっくり滴下した。30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.00 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて一時間攪拌した。反応系に28%アンモニア水を加えてアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (500 ml) を加えセライトろ過した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (595 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.32 (2H, br s), 4.69 (1H, br s), 6.62 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.35 (2H, s), 7.69 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.83 (1H, s).

ESI-MS m/z : 351 ($M+H$) $^+$.

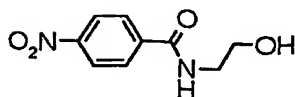
【0225】

参考例 49

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロベンズアミド

【0226】

【化53】



【0227】

2-アミノエタノール (1.97 g) を THF (20 ml) に溶解し、0℃にて4-ニトロベンゾイルクロリド (5.99 g) の THF (20 ml) 溶液を滴下した。同温にて1時間攪拌後、飽和重曹水 (100 ml) を加えて室温にて1時間攪拌した。クロロホルム (100 ml) で二回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去しエタノールで再結晶し、標記化合物 (2.26 g) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.31 (1H, br s), 3.53 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 211 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

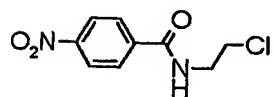
【0228】

参考例50

N-(2-クロロエチル)-4-ニトロベンズアミド

【0229】

【化54】



【0230】

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロベンズアミド (2.12 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、0℃にてチオニルクロライド ($879\text{ }\mu\text{l}$) を加えた。室温にて3日間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、クロロホルム (100 ml) で二回抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固形物をヘキサン-イソプロピルエーテル (1:1) で洗浄し、標記化合物 (2.23 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76-3.87 (4H, m), 6.61 (1H, br s), 7.97 (2H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 8.32 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 211 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

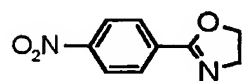
【0231】

参考例 51

2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール

【0232】

【化55】



【0233】

水素化ナトリウム (468 mg) の THF (20 ml) 溶液に N-(2-クロロエチル)-4-ニトロベンズアミド (2.23 g) の THF (20 ml) を滴下し 50℃ にて 1 時間攪拌した。反応系をメタノールでクエンチした後、THF を留去して酢酸エチル (150 ml) で希釈した。これを飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた固形物をジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄し、標記化合物 (1.67 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (2H, t, $J=9.5\text{ Hz}$), 4.49 (2H, t, $J=9.7\text{ Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.26 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 193 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

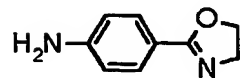
【0234】

参考例 52

4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニルアミン

【0235】

【化56】



【0236】

2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール (1.19 g) を酢酸エチル (50 ml) およびエタノール (50 ml) に溶解し、5%パラジ

ウム炭素（約 500 mg）を加えて、水素雰囲気下室温にて 3 日間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られる固形物をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物（671 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.83 (2H, t, $J=9.3$ Hz), 4.29 (2H, t, $J=9.3$ Hz), 5.64 (2H, s), 6.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

ESI-MS m/z : 163 ($M+H$) $^+$.

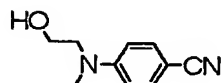
【0237】

参考例 53

4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノ] ベンゾニトリル

【0238】

【化 57】



【0239】

4-フルオロベンゾニトリル (2.00 g) と炭酸ナトリウム (3.42 g) のジメチルスルホキシド溶液 (30 ml) に N-メチルエタノールアミン (1.86 g) を加え、100℃にて 1 晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.40 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 3.07 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.83 (2H, q, $J=5.9$ Hz), 6.70 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=9.2$ Hz).

ESI-MS m/z : 177 ($M+H$) $^+$.

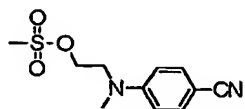
【0240】

参考例 54

メタン磺ホン酸 2- [N- (4-シアノフェニル) -N-メチルアミノ]
エチルエステル

【0241】

【化58】



【0242】

4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノ] ベンゾニトリル (1.52 g) トリエチルアミン (3.6 ml) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に 0℃にてメタンスルホンクロリド (2.0 ml) を滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より標記化合物 (2.20 g) を黄白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.97 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.37 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.71 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (2H, d, J=9.0 Hz).

ESI-MS m/z: 255 (M⁺+H).

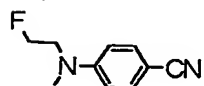
【0243】

参考例 55

4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノ] ベンゾニトリル

【0244】

【化59】



【0245】

メタンスルホン酸 2- [N- (4-シアノフェニル) -N-メチルアミノ] エチルエステル (2.20 g) の THF 溶液 (30 ml) にテトラブチルアンモニウムフルオリドの THF (1M) 溶液 (43.0 ml) を滴下し、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1 溶出部より標記化合物 (780 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.05 (3H, s), 3.65 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.71 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.53 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.64 (1H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$) .

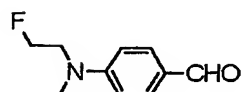
【0246】

参考例 56

4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノ] ベンズアルデヒド

【0247】

【化60】



【0248】

4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノ] ベンズニトリル (780 mg) の THF 溶液 (60 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (5.6 ml, 0.93 Mヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2 時間攪拌した。反応液にメタノール (1.0 ml) を滴下し、続いて濃塩酸 (4.0 ml) を加えて室温にて1 晩攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (582 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.14 (3H, s), 3.73 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.80 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.58 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.70 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.76 (1H, s).

ESI-MS m/z : 181 M^+ .

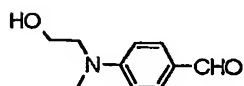
【0249】

参考例 57

4- [N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ] ベンズアルデヒド

【0250】

【化61】



【0251】

4-フルオロベンズアルデヒド (1.24 g) と炭酸ナトリウム (2.07 g) の DMF (20 ml) に 2-メチルアミノエタノール (1.65 g) を加え、90℃にて4日間攪拌した。反応液を氷水中にあげ酢酸エチルにて抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：メタノール=30：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (1H, br s), 3.12 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.86 (2H, m), 6.75 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.70 (1H, s).

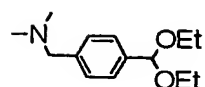
【0252】

参考例 58

4-(ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド ジエチルアセタール

【0253】

【化 6 2】



【0254】

テレフタルアルデヒド モノジエチルアセタール (3.00 g) のメタノール溶液に 0℃にてジメチルアミン (8.6 ml, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。メタノールを留去後、減圧下乾燥して得られた残渣物を再びメタノールに溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウムを加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、メタノールを留去し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.95 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.23 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.51–3.64 (4H, m), 5.49 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

ESI-MS m/z : 237 M^+ .

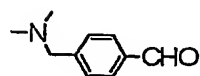
【0255】

参考例 59

4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド

【0256】

【化 6 3】



【0257】

4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド ジエチルアセタール (1.0 g) のメタノール溶液 (2 ml) に 0℃にて塩酸-メタノール溶液 (10 ml) を加え、室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥して標記化合物 (634 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 3.49 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.00 (1H, s).

ESI-MS m/z : 164 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

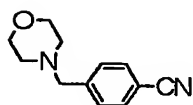
【0258】

参考例 60

4- (モルホリノメチル) ベンゾニトリル

【0259】

【化64】



【0260】

4- (プロモメチル) ベンゾニトリル (1.00 g) と炭酸ナトリウム (1.06 g) のDMF溶液 (10 ml) にモルホリン (1.30 ml) を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標記化合物 (1.00 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (4H, t, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.54 (2H, s), 3.71 (4H, t, $J=4.4\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 203 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

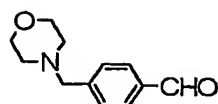
【0261】

参考例 61

4- (モルホリノメチル) ベンズアルデヒド

【0262】

【化 6 5】



【0263】

4- (モルホリノメチル) ベンゾニトリル (1.00 mg) の THF 溶液 (60 ml) に -78℃ にて ジイソブチル水素化アルミニウム (18.9 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0 ml) を滴下し、続いて濃塩酸 (6.7 ml) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた析出物をセライトにてろ去した。母液を酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標記化合物 (670 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.57 (2H, s), 3.72 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.00 (1H, s).

ESI-MS m/z : 205 M^+ .

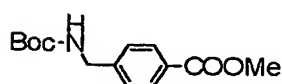
【0264】

参考例 62

メチル 4- [N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノメチル] ベンゾエート

【0265】

【化 6 6】



【0266】

メチル 4- (アミノエチル) ベンゾエート塩酸塩 (1.00 g) と炭酸ナトリウム (3.43 g) のジクロロメタン-水 (1:1, v/v) 混合溶液 (40 ml) に 0℃ にて (Boc)₂O (3.4 ml) を加えて 2 時間攪拌した。ジク

ロロメタン層を抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物を n -ヘキサン：酢酸エチル＝10：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（2.54 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.90 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.06 (1H, bs), 7.34 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 265 M^+ .

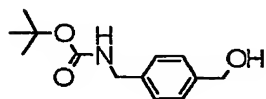
【0267】

参考例 63

tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルベンジルカルバメート

【0268】

【化67】



【0269】

メチル 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]ベンゾエート (2.54 g) の THF 溶液 (40 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (25.7 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml)、ジエチルエーテルを滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に 1 時間攪拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン：酢酸エチル＝10：3 溶出部より得た分画より、標記化合物 (1.22 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 4.29 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.67 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.87 (1H, bs), 7.25 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

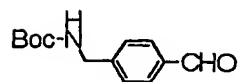
【0270】

参考例 64

tert-ブチル 4-ホルミルベンジルカルバメート

【0271】

【化68】



【0272】

tert-ブチル 4-ヒドロキシメチルベンジルカルバメート (1.22 g) のクロロホルム溶液 (20 ml) に二酸化マンガン (1.22 g) を加え、1 時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (965 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.39 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 5.16 (1H, bs), 7.44 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.98 (1H, s).

ESI-MS m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

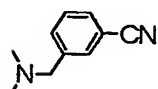
【0273】

参考例 65

3-(ジメチルアミノメチル)ベンズニトリル

【0274】

【化69】



【0275】

3-(プロモメチル)ベンズニトリル (1.00 g) のDMF溶液 (10 ml) にジメチルアミン (7.7 ml) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液

に水を加えてジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝10：1 溶出部より標記化合物（820 mg）を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 3.44 (2H, s), 7.42 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.54 (2H, bs), 7.63 (1H, s).

ESI-MS m/z : 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

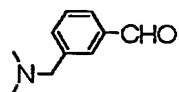
【0276】

参考例 66

3- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド

【0277】

【化70】



【0278】

3- (ジメチルアミノメチル) ベンズニトリル (820 mg) の THF 溶液 (60 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (16.5 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0 ml) を滴下し、続いてシリカゲルを加えて室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (259 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 3.50 (2H, s), 7.49 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 10.02 (1H, s).

ESI-MS m/z : 163 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

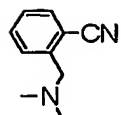
【0279】

参考例 67

2- (ジメチルアミノメチル) ベンゾニトリル

【0280】

【化71】



【0281】

2- (プロモメチル) ベンゾニトリル (1.00 g) の DMF 溶液 (10 ml) にジメチルアミン (7.7 ml) を加え、室温にて10時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:1 溶出部より標記化合物 (830 mg) を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (6H, s), 3.63 (2H, s), 7.36 (1H, dt, $J=2.3$ and 7.8 Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

ESI-MS m/z : 161 ($M+H$) $^+$.

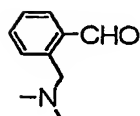
【0282】

参考例 68

2- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド

【0283】

【化72】



【0284】

2- (ジメチルアミノメチル) ベンゾニトリル (830 mg) の THF 溶液 (20 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (16.7 ml, 0

． 93 Mヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間撹拌した。反応液にメタノール (5.0 ml) を滴下し、続いてシリカゲルを加えて室温にて1晩撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (166 mg) を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 3.76 (2H, s), 7.39 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.37 (1H, s).

ESI-MS m/z : 164 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

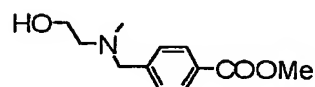
【0285】

参考例 69

メチル 4- [N-(2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート

【0286】

【化73】



【0287】

メチル 4-(プロモメチル) ベンゾエート (3.00 g) と炭酸ナトリウム (2.71 g) のDMF溶液 (40 ml) にN-メチルエタノールアミン (1.2 g) を加え、室温にて1晩撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝10：1 溶出部より標記化合物 (1.53 g) を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.70 (1H, br s), 3.61 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

ESI-MS m/z : 224 (M+H)⁺.

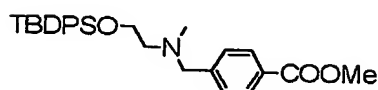
【0288】

参考例 70

メチル 4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-
-メチルアミノメチル} ベンゾエート

【0289】

【化 74】



【0290】

メチル 4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート (1.00 g) とイミダゾール (457 mg) の DMF 溶液 (20 ml) に 0℃ にて t-ブチルクロロジフェニルシラン (1.75 ml) を滴下して 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物を n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.07 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.58 (2H, s), 3.78 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.91 (3H, s), 7.35 - 7.42 (8H, m), 7.67 (4H, dd, J = 1.5 and 7.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz).

ESI-MS m/z : 462 (M+H)⁺.

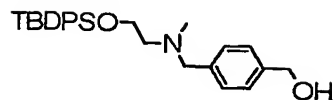
【0291】

参考例 71

4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチル
アミノメチル} ベンジルアルコール

【0292】

【化75】



【0293】

メチル 4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] - N-メチルアミノメチル} ベンゾエート (2.07 g) のTHF溶液 (40 ml) に-78℃にてジイソブチル水素化アルミニウム (14.5 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.7 ml)、ジエチルエーテルを滴下し、室温にて1時間撹拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に1時間撹拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より得た分画より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.70 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.78 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.67 (2H, s), 7.26 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.34-7.41 (8H, m), 7.67 (4H, dd, $J=1.5$ and 7.8 Hz).

ESI-MS m/z : 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

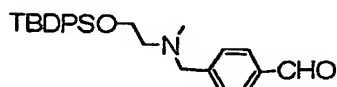
【0294】

参考例72

4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] - N-メチルアミノメチル} ベンズアルデヒド

【0295】

【化76】



【0296】

4- {N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンジルアルコール (1.70 g) のクロロホルム溶液 (40 ml) に二酸化マンガン (1.70 g) を加え、2時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.51 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.61 (2H, s), 3.79 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.34-7.42 (6H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.67 (4H, dd, $J=1.5$ and 8.1 Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.99 (1H, s).

ESI-MS m/z : 433 (M^++H).

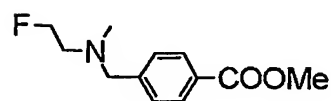
【0297】

参考例 73

メチル 4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート

【0298】

【化77】



【0299】

メチル 4- [N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンゾエート (2.18 g) とトリエチルアミン (4.1 ml) のジクロロメタン溶液 (40 ml) に -78°C にてメタンスルホニルクロリド (2.3 ml) を滴下し、同温にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メ

タノール=10:1 溶出部より得られた分画を濃縮し、次の反応に用いた。

上記残渣物のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) にテトラブチルアンモニウムフルオリド (44.3 ml) を滴下し、1 晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 溶出部より標記化合物 (689 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.70 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.77 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.63 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.50 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.61 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 226 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

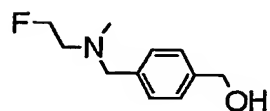
【0300】

参考例 74

4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンジルアルコール

【0301】

【化78】



【0302】

メチル 4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンゾエート (689 mg) の THF 溶液 (15 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (8.2 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 ml)、ジエチルエーテルを滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に 1 時間攪拌した。生じた沈殿物をセライトろ過にてろ去後、母液を濃縮し

て得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1 溶出部より得た分画より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（430mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.70 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 2.75 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.58 (2H, s), 4.49 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.62 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 7.32 (4H, s).

ESI-MS m/z : 197 M^+ .

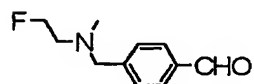
【0303】

参考例 75

4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンズアルデヒド

【0304】

【化79】



【0305】

4- [N- (2-フルオロエチル) -N-メチルアミノメチル] ベンジルアルコール（430mg）のクロロホルム溶液（10ml）に二酸化マンガン（430mg）を加え1.5時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（198mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.72 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 2.79 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.67 (2H, s), 4.51 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.63 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.00 (1H, s).

ESI-MS m/z : 195 (M) $^+$.

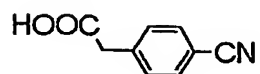
【0306】

参考例 76

4-シアノフェニル酢酸

【0307】

【化80】



【0308】

4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル (1.00 g) の四塩化炭素-アセトニトリル-水 (2:2:3) 混合溶媒 (20 ml) に触媒量のルテニウムクロリド (28 mg)、過ヨウ素酸ナトリウム (5.80 g) を加え室温にて1晩撹拌した。反応液をジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標記化合物 (755 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.73 (2H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

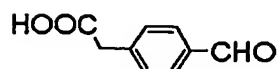
【0309】

参考例 77

4-ホルミルフェニル酢酸

【0310】

【化81】



【0311】

4-シアノフェニル酢酸 (500 mg) の THF 溶液 (10 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (5.0 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて2時間撹拌した。反応液にメタノール (5.0 ml) を滴下し、続いてシリカゲルを加えて室温にて1晩撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (220 mg) を

無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 10.01 (1H, s).

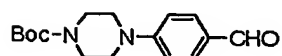
【0312】

参考例 78

4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) ベンズアルデヒド

【0313】

【化82】



【0314】

4-フルオロベンズアルデヒド (2.00 g) と炭酸ナトリウム (3.34 g) の DMF (40 ml) に 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (3.00 g) を加え 90℃ にて 1 晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (3.21 g) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.39 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.59 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.79 (1H, s).

ESI-MS m/z : 291 ($M+H$)⁺.

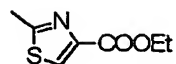
【0315】

参考例 79

エチル 2-メチルチアゾール-4-カルボキシレート

【0316】

【化 8 3】



【0317】

チオアセタミド (3.00 g) のアセトニトリル溶液 (100 ml) にエチル
 ブロモピルベート (7.79 g) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却後、
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アセトニトリルを留去したのち、酢酸
 エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸ナ
 トリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィーにて分離精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1 溶出部より得
 た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.74 g) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.77 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 8.05 (1H, s).

ESI-MS m/z : 171 (M) $^+$.

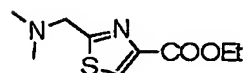
【0318】

参考例 80

エチル 2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシレート

【0319】

【化 8 4】



【0320】

エチル 2-メチルチアゾール-4-カルボキシレート (1.00 g) の四塩
 化炭素溶液 (20 ml) にN-プロモこはく酸イミド (1.14 g) と触媒量の
 AIBNを加え、3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、生じた沈殿物
 をろ去し、母液を濃縮して得られた残渣物を分離精製することなく、次の反応に
 用いた。

上記残渣物をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、0℃にてトリエチルアミ

ン (16.3 ml)、ジメチルアミン塩酸塩 (714 mg) を加え、室温にて1晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝100：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (420 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.38 (6H, s), 3.83 (2H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 8.16 (1H, s).

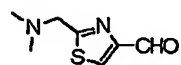
【0321】

参考例 81

2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシアルデヒド

【0322】

【化85】



【0323】

エチル 2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシレート (420 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に0℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム (6.3 ml) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温にて30分間攪拌後、硫酸マグネシウムを加えて更に30分間攪拌した。生じた沈殿物をろ去し、母液を留去して得られた残留物を分離精製することなく、次の反応に用いた。

上記残留物をクロロホルム (5 ml) に溶解し、二酸化マンガ (300 mg) を加えて2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、触媒をろ去し、母液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝100：5 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (173 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (6H, s), 3.8

3 (2H, s), 8.18 (1H, s), 9.99 (1H, s).

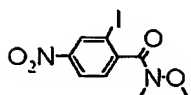
【0324】

参考例 82

2-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-ニトロベンズアミド

【0325】

【化86】



【0326】

4-ニトロアントラニル酸 (5.00 g) の水溶液 (40 ml) に亜硝酸ナトリウム (2.27 g) の水溶液 (8 ml) を氷冷下加えた。続いてヨウ化カリウム (5.47 g) の水溶液 (6 ml) を加えて室温にて20分攪拌後、75℃に加温して10分攪拌した。反応終了後、氷冷下亜硫酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタン-メタノール (10:1, v/v) にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物を再び水に溶解し、上記と同じ操作を繰り返して得られた残渣物を精製することなく次の反応に用いた。

上記残渣物をジクロロメタンに溶解し、0℃にてN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.21 g)、HOBT (4.45 g)、EDC·HCl (6.31 g)、N-メチルモルホリン (3.6 ml) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出後、1規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (6.57 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.41 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.44 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.26 (1H, d, J=2.0 and 8.5 Hz), 8.67 (1H, d, J=2.0 Hz)

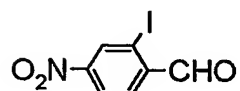
【0327】

参考例 83

2-ヨード-4-ニトロベンズアルデヒド

【0328】

【化87】



【0329】

2-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-ニトロベンズアミド (6.57 g) の THF 溶液 (120 ml) に -78℃ にてジイソブチル水素化アルミニウム (52.6 ml) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20.6 ml) を滴下後、室温にて 1 時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に 1 時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (3.96 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.0 and 8.5 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.14 (1H, s).

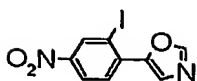
【0330】

参考例 84

5-(2-ヨード-4-ニトロフェニル) オキサゾール

【0331】

【化88】



【0332】

2-ヨード-4-ニトロベンズアルデヒド (3.69 g)、p-トルエンホルミルメチルイソシアニド (3.35 g) のメタノール溶液 (80 ml) に炭酸

カリウム (2.37 g) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮後、減圧乾燥して標記化合物 (3.32 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=2.0$ and 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$) .

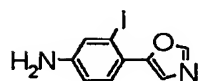
【0333】

参考例 85

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン

【0334】

【化89】



【0335】

5-(2-ヨード-4-ニトロフェニル) オキサゾール (3.32 g) のエタノール溶液 (100 ml) に塩化スズ二水和物 (9.48 g) を加え、90℃にて2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、溶媒を留去して得られる残渣物を酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (2.56 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (2H, br s), 6.69 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.90 (1H, s) .

ESI-MS m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

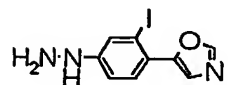
【0336】

参考例 86

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン

【0337】

【化90】



【0338】

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルアミン (2.56 g) の水溶液 (15 ml) に 0℃ にて濃塩酸 (20 ml) を加え、続けて亜硝酸ナトリウム (680 mg) の水溶液 (10 ml) をゆっくり滴下し、氷冷下 30 分間攪拌した。反応液に塩化スズ (5.04 g) の塩酸溶液 (20 ml) を滴下後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 20% 水酸化カリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とした後、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる濃縮残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥して標記化合物 (1.40 g) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50 (2H, br s), 5.40 (1H, br s), 6.84 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=2.5$ and 8.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s).

ESI-MS m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

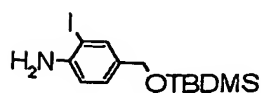
【0339】

参考例 87

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) メチル-2-ヨードフェニルアミン

【0340】

【化91】



【0341】

メチル 4-アミノ-3-ヨードベンゾエート (3.0 g) の THF 溶液 (60 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (46.6 ml, 0.93 M ヘキサン溶液) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に硫酸マグネシウムを加え、更に 1 時間攪拌した。沈殿物をセライロ過後、母液を濃縮して得られる残渣物を次の反応に用いた。

上記残渣物 (1.46 g) と tert-ブチルクロロジメチルシラン (1.06 g) の DMF 溶液 (30 ml) に 0°C にてイミダゾール (480 mg) を加え、室温にて 1 晩攪拌した。反応液に水、ジエチルエーテルを加え、ジエチルエーテルにて抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 5 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.02 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.69 (2H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.25 (2H, bs).

ESI-MS m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

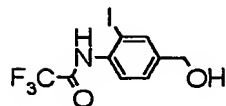
【0342】

参考例 88

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ヒドロキシメチル-2-ヨードフェニル) アセトアミド

【0343】

【化 92】



【0344】

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-2-ヨードアニリン

(2.02 g) と無水トリフルオロ酢酸 (1.2 ml) のジクロロメタン溶液 (40 ml) に 0℃ にて トリエチルアミン (1.2 ml) を加え、室温にて 4 時間 攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出後、飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムに て乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物 (2.60 g) を精製することなく、 次の反応に用いた。

上記残渣物 (2.60 g) の THF 溶液に 0℃ にて n-テトラブチルアンモニ ウムフルオリド (8.5 ml, 1.0 M, solution in THF) を滴下し、室温にて 1 晩 攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲル カラムクロマトグラフィー分離にて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10： 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.68 g) を無色油状物と して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.60 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.3 Hz), 7.80 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

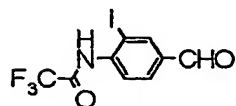
【0345】

参考例 89

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ホルミル-2-ヨードフェニル) アセト アミド

【0346】

【化93】



【0347】

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ヒドロキシメチル-2-ヨードフェニル) アセトアミド (1.47 g) のクロロホルム溶液 (15 ml) に二酸化マン ガン (1.47 g) を加え、1 時間加熱還流した。触媒をセライトろ過後、母液 を濃縮して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物

(1.09 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (1H, dd, $J=1.6$ and 8.5 Hz), 8.37 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.51 (1H, br s), 9.92 (1H, s).

ESI-MS m/z : (M+H) $^+$.

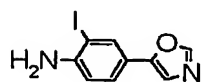
【0348】

参考例 90

2-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミン

【0349】

【化94】



【0350】

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-ホルミル-2-ヨードフェニル)アセトアミド (1.24 g) と p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (780 mg) のメタノール溶液 (30 ml) に炭酸カリウム (550 mg) を加え、1晩加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去して得られる残渣物を n-ヘキサン:酢酸エチル=10:3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (883 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.31 (2H, br s), 6.74 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J=1.9$ and 8.5 Hz), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=1.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 287 (M+H) $^+$.

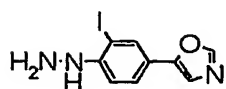
【0351】

参考例 91

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン

【0352】

【化 9 5】



【0353】

2-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) アニリン (400 mg) の水溶液 (2 ml) に 0℃ にて濃塩酸 (3 ml) を加え、続けて亜硝酸ナトリウム (106 mg) の水溶液 (1 ml) をゆっくり滴下し、氷冷下、30 分間攪拌した。反応液に塩化スズ (790 mg) の塩酸溶液 (3 ml) を滴下後、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に 20% 水酸化カリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とした後、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる濃縮残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥して標記化合物 (194 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (2H, bs), 5.70 (1H, bs), 7.07 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.5 Hz), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

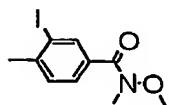
【0354】

参考例 9 2

3-ヨード-N, 4-ジメチル-N-メトキシベンズアミド

【0355】

【化 9 6】



【0356】

3-ヨード-4-メチルベンゾイックアシッド (3.0 g) のジクロロメタン溶液 (60 ml) に 0℃ にて N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.23 g)、HOBt (1.86 g)、EDC·HCl (2.63 g)、NMM (1.5 ml) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、ジク

ロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（3.19 g）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.26 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=1.5$ and 7.8 Hz), 8.15 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

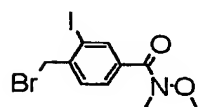
【0357】

参考例 93

4-ブロモメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【0358】

【化97】



【0359】

3-ヨード-N, 4-ジメチル-N-メトキシベンズアミド (2.0 g) の四塩化炭素溶液 (40 ml) にN-ブロモコハク酸イミド (1.40 g)、触媒量のAIBNを加え、2時間加熱還流した。析出物をセライトろ過し、母液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1 溶出部より標記化合物 (867 mg) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=1.5$ and 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

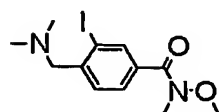
【0360】

参考例 9 4

4-ジメチルアミノメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【0361】

【化98】



【0362】

4-ブロモメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (860 mg) の DMF 溶液 (10 ml) にジメチルアミン (1.7 ml, 2.0 M THF 溶液) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=10:0 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (490 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (6H, s), 3.35 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.56 (3H, s), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=1.5$ and 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

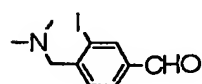
【0363】

参考例 9 5

4-(ジメチルアミノメチル)-3-ヨードベンズアルデヒド

【0364】

【化99】



【0365】

4-ジメチルアミノメチル-3-ヨード-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (490 mg) の THF 溶液 (10 ml) に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム (3.8 ml) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.5 ml) を滴下後、室温にて1時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に1時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝100：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (314 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 3.51 (2H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=1.5$ and 7.8 Hz), 8.31 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 9.91 (1H, s).

ESI-MS m/z : 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

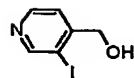
【0366】

参考例 96

(3-ヨードピリジン-4-イル) メタノール

【0367】

【化100】



【0368】

4-ピコリン (9.73 ml) に氷冷下、発煙硫酸 (60%, SO_3 , 60 ml) を徐々に加えた後、同温度で8時間攪拌した。ヨウ素 (20.3 g) を氷冷下、加え、室温で15分攪拌した後、 90°C にて24時間攪拌した。氷冷下、氷を反応液に徐々に加え、さらに40%水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物をセライト濾過後、濾液をジエチルエーテルで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣から減圧下、原料および3-ヨード-4-ピコリンを留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝20：1～10：1 溶出部より得た分

画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.66 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.40 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.69 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.78 (1H, s).

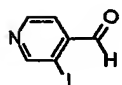
【0369】

参考例 97

3-ヨードピリジン-4-カルボキシアルデヒド

【0370】

【化101】



【0371】

(3-ヨードピリジン-4-イル) メタノール (211 mg) のクロロホルム溶液 (15 ml) に二酸化マンガン (391 mg) を加え、70℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (180 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 9.11 (1H, s), 10.06 (1H, s).

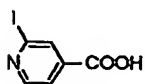
【0372】

参考例 98

2-ヨード-4-ピリジンカルボキシリックアシッド

【0373】

【化102】



【0374】

2-クロロイソニコチン酸 (5.0 g)、ヨウ化ナトリウム (17.0 g) の 2-ブタノン溶液 (150 ml) にヨウ化水素酸 (4.0 ml) を加え、6 時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し濾液を減圧下濃縮し、残渣を水に溶解させた。1 規定 NaOH でアルカリ性にした後、不溶物を濾去し、濾液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。反応液に 1 規定 HCl および濃塩酸を加え酸性にした後、析出した結晶を濾取した。生成物をイソプロピルアルコール、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、標記化合物 (4.8 g) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.82 (1H, dd, $J = 5.1 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 0.5 \text{ Hz}$), 8.55 (1H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 13.91 (1H, br s).

FAB-MS m/z : 250 ($M+H$) $^+$.

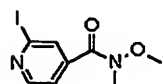
【0375】

参考例 99

2-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド

【0376】

【化103】



【0377】

2-ヨード-4-ピリジンカルボキシリックアシッド (249 mg)、EDC・HCl (249 mg) および DMAP (281 mg) のジクロロメタン溶液 (20 ml) - DMF 溶液 (10 ml) に氷冷下、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (102.4 mg) を加えて室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム (100 ml) を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=20:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (260 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.49 (1H, dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 1.3 Hz), 7.95 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

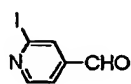
【0378】

参考例 100

2-ヨード-4-ピリジンカルボキシアルデヒド

【0379】

【化104】



【0380】

2-ヨード-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド (260 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.15 ml) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液にメタノール、飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、室温にて30分間攪拌後、硫酸マグネシウムを加えて更に30分間攪拌した。生じた沈殿物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (198 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 9.99 (1H, s).

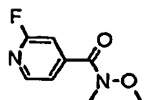
【0381】

参考例 101

2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド

【0382】

【化105】



【0383】

2-フルオロ-4-ピリジンカルボキシリックアシッド (1.0 g) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に 0℃ にて N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (830 mg)、HOBt (1.15 g)、EDC·HCl (1.63 g)、NMM (935 μl) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.30 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.38 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 1.3 and 4.9 Hz), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz) .

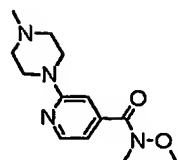
【0384】

参考例 102

N-メトキシ-N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジンカルボキサミド

【0385】

【化106】



【0386】

2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド (500 mg) と炭酸カリウム (563 mg) の DMF (10 ml) 溶液に N-メチルピペラジン (326 μg) を加え 90℃ にて 1 晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロ

ロメタン：メタノール＝100：5 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（544 mg）を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.52 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.60 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.83 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

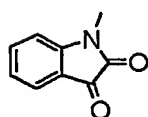
【0387】

参考例 103

1-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン

【0388】

【化107】



【0389】

水素化ナトリウム（408 mg）のDMF溶液（20 ml）に、0℃にてイサチン（1.0 g）のDMF溶液（7 ml）を滴下した。同温のまま1時間攪拌した後、ヨウ化メチル（635 μl ）を滴下し室温にて1時間攪拌した。少量のメタノールを加えた後、溶媒を留去して水（100 ml）で希釈して酢酸エチル（300 ml）で抽出、飽和食塩水（100 ml）で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去しフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）に付し、標記化合物（261 mg）を赤橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.26 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=6.6$ and 8.6 Hz), 7.60 (2H, m).

ESI-MS m/z : 162 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

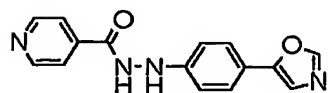
【0390】

参考例 104

イソニコチン酸 N' - [4 - (オキサゾール-5-イル) フェニル] ヒドラジド

【0391】

【化108】



【0392】

4 - (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (206 mg) およびイソニコチン酸 (145 mg) をジクロロメタン (6 ml) および DMF (2 ml) に溶解し、 -15°C にて EDC-HCl (226 mg) を加え、2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml) で三回抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1~9:1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (191 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.37 (1H, br s), 6.97 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, br s), 8.83 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 281 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

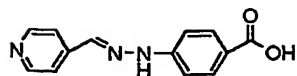
【0393】

参考例 105

4 - (N' - ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ) 安息香酸

【0394】

【化109】



【0395】

4-ヒドラジノ安息香酸 (1.52 g) のエタノール溶液 (80 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (1.07 g) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールおよびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (2.35 g) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.56 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 11.15 (1H, s), 12.32 (1H, br s)。

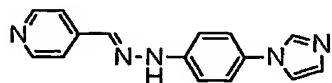
【0396】

実施例 1

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン

【0397】

【化110】



【0398】

4-(イミダゾール-1-イル)フェニルアミン (595.5 mg) を水 (5 ml) および濃塩酸 (5 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (310 mg) の水溶液 (2 ml) を30分かけて滴下した。同温で30分攪拌した後、塩化スズ (II) 二水和物 (1.69 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。0℃にて20%水酸化カリウム水溶液を加え反応液をアルカリ性にした後、クロロホルム：メタノール=9：1 (100 ml) で2度抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し赤褐色の残渣 (511 mg) を得た。

得られた残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (276 μl) をエタノール (10 ml) に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去した後フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) にて

精製し、標記化合物 (419 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 264 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

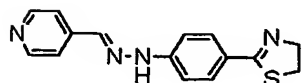
【0399】

実施例 2

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4,5-ジヒドロチアゾール2-イル)フェニルヒドラゾン

【0400】

【化111】



【0401】

4-(4,5-ジヒドロチアゾール2-イル)フェニルアミン (195 mg) を水 (5 ml) および濃塩酸 (5 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (90.6 mg) の水溶液 (2 ml) をゆっくり滴下した。同温にて30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (494 mg) の濃塩酸溶液 (2 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液に20%水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にして、クロロホルム：メタノール=9：1 (200 ml) にて2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (52.5 μl) をエタノール (8 ml) に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) に付し、標記化合物 (49.5 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.40 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 4.43 (2H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=$

8.8 Hz), 7.52 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J=6.1$ Hz).

ESI-MS m/z : 283 ($M+H$)⁺.

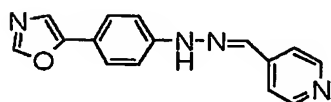
【0402】

実施例 3

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0403】

【化112】



【0404】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (1.0 g)、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.61 g) を、エタノール (50 ml) 中で一夜加熱還流した。冷却後、沈澱を濾取し、エタノールで再結晶し、標記化合物 (1.03 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.20 (2H, d, $J=8.56$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.52 (2H, $J=5.39$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.33$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.06 (1H, br s), 8.60 (2H, d, $J=5.39$ Hz).

FAB-MS m/z : 265 ($M+H$)⁺

一部をエタノールに溶解し、10%塩酸エタノールを加えて塩酸塩とし、析出晶を濾取した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.38 (2H, d, $J=8.82$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.70 (2H, d, $J=8.82$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.18 (2H, d, $J=6.86$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.74 (2H, d, $J=6.86$ Hz), 11.99 (1

H, s) .

FAB-MS m/z : 265 (M+H) ⁺.

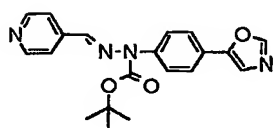
【0405】

実施例 4

N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イル
メチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

【0406】

【化113】



【0407】

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (410 mg) の THF 溶液 (50 ml) に、室温にて tert-ブトキシカルボン酸無水物 (406 mg) および 4,4-ジメチルアミノピリジン (208 mg) を加え、3 日間攪拌した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=3:1) に付し、標記化合物 (198 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.51 (9H, s), 7.22 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.98 (1H, s), 8.59 (2H, d, J=5.9 Hz).

ESI-MS m/z : 365 (M+H) ⁺.

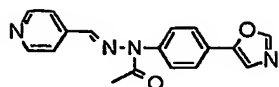
【0408】

実施例 5

酢酸 N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジド

【0409】

【化114】



【0410】

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (59.1 mg) および無水酢酸 (31.7 μ l) の THF 溶液 (10 ml) に、氷冷下、DMA P (41.0 mg) を加え、3日間攪拌した。溶媒を留去して酢酸エチル (120 ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後プレパラートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン = 1.5 : 1) に付し、標記化合物 (23.1 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.63 (2H, d, $J=5.8$ Hz).

ESI-MS m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

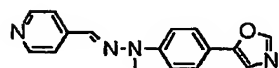
【0411】

実施例 6

N-メチル-N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジン

【0412】

【化115】



【0413】

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン (76.3 mg) および炭酸カリウム (120 mg) の DMF (10 ml) 溶液に、室温にてヨウ化メチル (54.0 μ l) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) に注ぎ、クロロホルム:メタノール=9

: 1 (100 ml) で抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、プレパレートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン=1.5:1) に付し、標記化合物 (18.0 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50 (3H, s), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.59 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 279 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

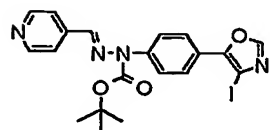
【0414】

実施例7

N-[4-(4-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

【0415】

【化116】



【0416】

アルゴン雰囲気下、N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (205 mg) の THF 溶液 (6 ml) に、 -78°C にて 1M リチウムヘキサメチルジシラジド-THF 溶液 ($619\ \mu\text{l}$, 1.1 equiv) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。ヨウ素 (214 mg) の THF 溶液 (2 ml) を加えて -78°C にて 1 時間、 0°C にて 15 分攪拌した。反応液を酢酸エチル (90 ml) で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水および食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン=3:1) に付し、標記化合物 (114 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 7.2

4 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 8.59 (2H, d, $J=4.6$ Hz).

ESI-MS m/z : 491 (M+H)⁺.

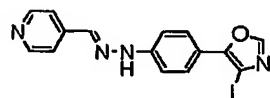
【0417】

実施例8

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0418】

【化117】



【0419】

N-[4-(4-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (113.5 mg) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え4時間攪拌した。飽和重曹水 (40 ml) を加えた後、クロロホルム (40 ml) で2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、ジエチルエーテルにて再結晶し、標記化合物 (73.4 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 11.06 (1H, s).

ESI-MS m/z : 391 (M+H)⁺.

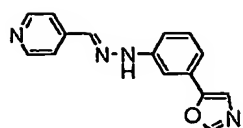
【0420】

実施例9

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 3-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0421】

【化118】



【0422】

3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミン(421mg)を水(8ml)および濃塩酸(8ml)に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム(218mg)の水溶液(2ml)を30分かけて滴下した。同温にて30分攪拌後、塩化スズ二水和物(1.19g)の濃塩酸(3ml)溶液を滴下し室温にて30分攪拌した。20%水酸化カリウム水溶液を加えて反応系をアルカリ性にし、メタノール：クロロホルム=1：9(200ml)で2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して黄色固形物を残渣として得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド(227μl)をエタノール(8ml)に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をエーテルにて洗浄し、標記化合物(472mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.11 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.62 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

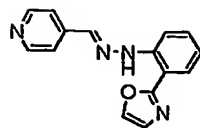
【0423】

実施例10

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 2-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0424】

【化119】



【0425】

2-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミン (777 mg) を水 (10 ml) および濃塩酸 (10 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (402 mg) の水溶液 (2 ml) を30分かけて加えた。同温にて30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (2.19 g) の濃塩酸溶液 (3 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。20%水酸化カリウム水溶液を加えて反応系をアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (250 ml) で2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (346 μl) をエタノール (8 ml) に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) に付し、標記化合物 (611 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.00 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.62 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 8.82 (1H, s).
ESI-MS m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

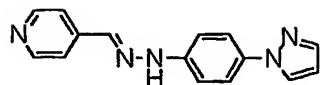
【0426】

実施例 11

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(ピラゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン

【0427】

【化120】



【0428】

4-(ピラゾール-1-イル)フェニルアミン (646 mg) を水 (10 ml) および濃塩酸 (10 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (336 mg) の水溶液 (4 ml) を30分かけて加えた。同温にて30分攪拌後、塩化スズ二水和物 (1.83 g) の濃塩酸溶液 (4 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。20%水酸化カリウム水溶液を加えて反応系をアルカリ性にし、クロロホルム：メタノール=9：1 (100 ml) で2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (324 μ l) をエタノール (8 ml) に溶解し15時間加熱還流した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) に付し、標記化合物 (107 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 6.35 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.07 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$) .

ESI-MS m/z : 264 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

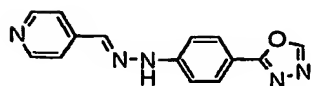
【0429】

実施例12

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0430】

【化121】



【0431】

4-([1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルヒドラジン (58 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に 4-カルボキシアリデヒド (35 mg) を加え、1.5 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (64 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.92 (3H, m), 8.57 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 9.23 (1H, s), 11.23 (1H, s).

ESI-MS m/z : 266 ($M+H$) $^+$.

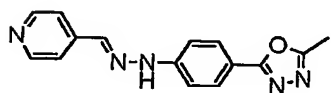
【0432】

実施例 13

4-ピリジンカルボキシアリデヒド 4-(5-メチル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルヒドラゾン

【0433】

【化122】



【0434】

4-(5-メチル [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) フェニルヒドラジン (212 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に 4-カルボキシアリデヒド (120 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールおよびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (277 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.55 (3H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.57 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 11.19 (1H, s).

FAB-MS m/z : 280 (M+H)⁺.

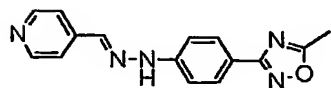
【0435】

実施例 14

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラゾン

【0436】

【化123】



【0437】

4-(5-メチル [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラジン (192 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (108 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (264 mg) を黄色固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.64 (3H, s), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.63 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.57 (2H, d, J=6.1 Hz), 11.14 (1H, s).

FAB-MS m/z : 280 (M+H)⁺.

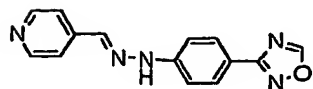
【0438】

実施例 15

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラゾン

【0439】

【化124】



【0440】

4-([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) フェニルヒドラジン (96 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (58.9 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (127 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.28 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (2H, dd, $J=4.4\text{ Hz}$, 1.5 Hz), 7.91 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.57 (2H, dd, $J=4.4\text{ Hz}$, 1.5 Hz), 9.60 (1H, s), 11.15 (1H, s).

FAB-MS m/z : 266 ($M+H$) $^+$.

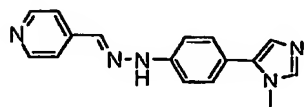
【0441】

実施例 16

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル) フェニルヒドラゾン

【0442】

【化125】



【0443】

4-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル) フェニルヒドラジン (124 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (70.7 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=10:1~5:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (143 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.66 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d

, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (2 H , d , $J=5.9\text{ Hz}$), 7.53 (1 H , s), 7.66 (1 H , s), 8.42 (1 H , s), 8.60 (2 H , d , $J=6.1\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

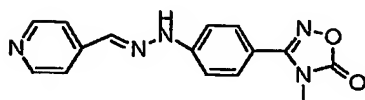
【0444】

実施例 17

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラゾン

【0445】

【化126】



【0446】

4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェニルヒドラジン (48 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (25.7 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物を 20% 含水エタノールで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (40 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.22 (3 H , s), 7.29 (2 H , d , $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (2 H , d , $J=8.8\text{ Hz}$), 7.64 (2 H , d , $J=6.3\text{ Hz}$), 7.91 (1 H , s), 8.56 (2 H , d , $J=5.6\text{ Hz}$), 11.22 (1 H , s).

FAB-MS m/z : 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

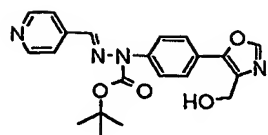
【0447】

実施例 18

N-[4-(4-ヒドロキシメチルオキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

【0448】

【化 1 2 7】



【0 4 4 9】

パラホルムアルデヒド (10 g) を 160℃ に加熱し、発生するホルムアルデヒドガスを -78℃ の THF 溶液 (20 ml) に 15 分間吹き込み、この溶液を同温に保った。一方で、N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]-N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (968 mg) の THF 溶液 (16 ml) に、アルゴン雰囲気下 -78℃ にて、1M リチウムヘキサメチルジシラジド-THF 溶液 (3.2 ml) を加え、同温にて 1 時間攪拌した後、ホルムアルデヒドの THF 溶液を TLC 上原料がほぼ消失するまで滴下した。反応系を 0℃ に加温し、30 分攪拌した。水 (100 ml) を加えクロロホルム (100 ml) で 2 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=2:1~1:1) に付し、標記化合物 (175 mg) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 2.64 (1H, br s), 4.85 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.59 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

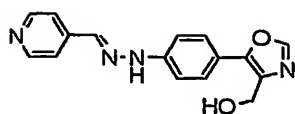
【0 4 5 0】

実施例 19

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4-ヒドロキシメチルオキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0 4 5 1】

【化 1 2 8】



【0 4 5 2】

N- [4- (4-ヒドロキシメチルオキサゾール-5-イル) フェニル] -N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (47.2 mg) のジクロロメタン溶液 (6 ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え 2 時間攪拌した。溶媒を留去して乾燥後、メタノール (5 ml) に溶解しトリエチルアミン (1 ml) を加え室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去して水 (40 ml) を加え、クロロホルム：メタノール=9：1 (40 ml) で 2 回抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固形物をエーテルで洗浄し、標記化合物 (12.0 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.50 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 5.25 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.62 (4H, m), 7.86 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.55 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 11.03 (1H, s)

FAB-MS m/z : 295 ($M+H$) $^+$

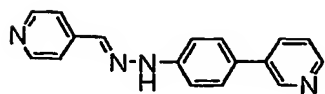
【0 4 5 3】

実施例 20

4-ピリジンカルボキシアリデヒド 4-(ピリジン-3-イル) フェニルヒドラゾン

【0 4 5 4】

【化 1 2 9】



【0 4 5 5】

4-(ピリジン-3-イル)フェニルヒドラジン (58.6 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (29.7 μ l) を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=9:1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (74.2 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.24 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=4.7$ Hz, 7.8 Hz), 7.59 (2H, d, $J=4.7$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.00 (1H, ddd, $J=1.5$ Hz, 3.9 Hz, 7.8 Hz), 8.47 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, 4.7 Hz), 8.53 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.94 (1H, s).

ESI-MS m/z : 275 ($M+H$) $^+$.

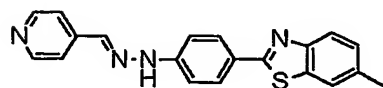
【0456】

実施例 21

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0457】

【化130】



【0458】

4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン (90.2 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (34.9 μ l) を加えて50℃にて2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (71.2 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.43 (3H, s), 7

. 26 (7H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 , 7.62 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
 7.90 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.56 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 11.18 (1H, s).

ESI-MS m/z : 345 ($M+H$)⁺.

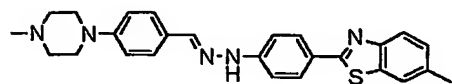
【0459】

実施例 22

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(6-メチル
 ベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0460】

【化131】



【0461】

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド (87.4 mg)
 および 4-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニルヒドラジン (92.7 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、60℃にて2時間加熱還流した。溶媒を留去した後、クロロホルム：メタノール=9：1 (100 ml) で希釈し飽和重曹水 (50 ml) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルおよびエタノールで洗浄し、標記化合物 (92.6 mg) を黄褐色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.22 (3H, s), 2.43 (4H, s), 3.20 (4H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 10.57 (1H, s).

ESI-MS m/z : 445 ($M+H$)⁺.

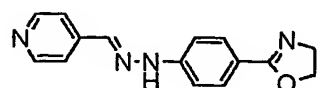
【0462】

実施例 23

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0463】

【化132】



【0464】

4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニルアミン (444 mg) を水 (6 ml) および濃塩酸 (2 ml) に溶解し、0℃にて亜硝酸ナトリウム (208 mg) の水溶液 (1 ml) をゆっくり滴下した。同温にて1時間攪拌後、塩化スズ二水和物 (1.24 g) の濃塩酸溶液 (1 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に20%水酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性にして、クロロホルム：メタノール=9：1 (200 ml) にて2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して赤褐色の残渣を得た。残渣および4-ピリジンカルボキシアルデヒド (33.1 μl) をエタノール (8 ml) に溶解し室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (21.6 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.90 (2H, t, $J=9.3$ Hz), 4.33 (2H, t, $J=9.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 11.09 (1H, s).

ESI-MS m/z : 267 ($M+H$) $^+$.

【0465】

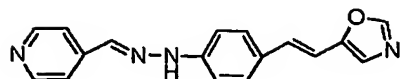
実施例 24

4-ピリジンカルボキシアルデヒド (E)-4-[2-(オキサゾール-5-

イル) ビニル] フェニルヒドラゾン

【0466】

【化133】



【0467】

(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル) ビニル] フェニルヒドラジン (70 mg) のエタノール溶液 (25 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (38.6 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール＝10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (80 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.00 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 10.95 (1H, s).

FAB-MS m/z : 291 ($M+H$) $^+$.

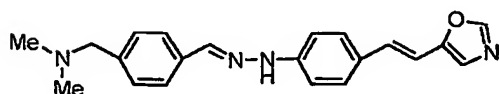
【0468】

実施例 25

4-(ジメチルアミノメチル) ベンツアルデヒド (E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル) ビニル] フェニルヒドラゾン

【0469】

【化134】



【0470】

(E)-4-[2-(オキサゾール-5-イル) ビニル] フェニルヒドラジン (96 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に 4-(N,N-ジメチルアミノメ

チル) ペンツアルデヒド塩酸塩 (98 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム：メタノール=10：1 にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール：水=15：3：1 / 下層溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (25 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (6H, s), 3.46 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=16.1\text{ Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, s).

FAB-MS m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

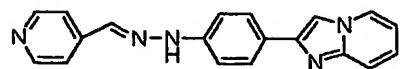
【0471】

実施例 26

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0472】

【化135】



【0473】

4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (160 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に 4-カルボキシアルデヒド (77 mg) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム：メタノール=20：1~10：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (124 mg) を結晶性固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.87 (1H, t, $J=$

6.7 Hz), 7.21 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=6.7$ Hz, 0.9 Hz), 8.55 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 10.93 (1H, s).

FAB-MS m/z : 314 (M+H)⁺.

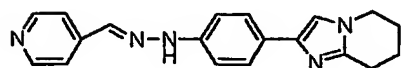
【0474】

実施例27

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0475】

【化136】



【0476】

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (115 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に4-カルボキシアルデヒド (55 mg) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、クロロホルム:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮、乾燥し、標記化合物 (86 mg) を結晶性固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.94-2.00 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.97 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.56 (2H, d, $J=5.9$ Hz).

EI-MS m/z : 317 (M)⁺.

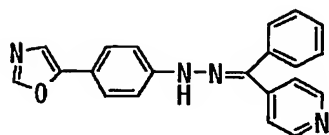
【0477】

実施例 28

4-ベンゾイルピリジン 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0478】

【化137】



【0479】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (0.10 g), 4-ベンゾイルピリジン (0.10 g) をエタノール (10 ml) 中に加え、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、残渣をエタノールで再結晶し、標記化合物 (0.019 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (2H, d, $J=8.82$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, br s), 7.53-7.60 (4H, m), 7.85 (1H, s), 8.89 (2H, dd, $J=5.88$ and 1.22 Hz).

FAB-MS m/z : 341 ($M+H$) $^+$.

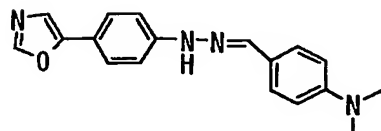
【0480】

実施例 29

4-ジメチルアミノベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0481】

【化138】



【0482】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (0.46 g)、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド (0.39 g) を、エタノール (20 ml) 中に

加え、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、残渣をエタノールで再結晶し、標記化合物 (0.19 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.01 (6H, s), 6.72 (2H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.50–7.60 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.85 (1H, s).

FAB-MS m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

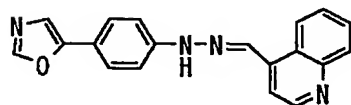
【0483】

実施例 30

キノリン-4-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0484】

【化139】



【0485】

キノリン-4-カルボキシアルデヒド (0.089 g)、4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (0.10 g) をエタノール (30 ml) 中に加え、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、残渣をエタノールで再結晶し、標記化合物 (0.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (1H, s), 7.60–7.65 (4H, m), 7.75–7.80 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.06\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=4.39\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

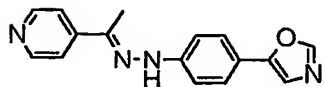
【0486】

実施例 31

4-アセチルピリジン 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0487】

【化140】



【0488】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (50.0 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-アセチルピリジン (31.6 μ l) を加えて3時間加熱還流した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) に付し、得られた固形物をエーテルで洗浄し、標記化合物 (37.2 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 7.26 (3H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 278 M^+ .

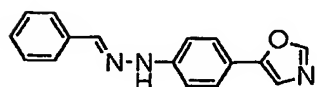
【0489】

実施例 32

ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0490】

【化141】



【0491】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (59.6 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、ベンズアルデヒド (34.7 μ l) を加えて5時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、標記化合物 (39.0 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (2H, d, $J=8$.

8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.41 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 7.86 (1H, s).

FAB-MS m/z : 263 M^+ .

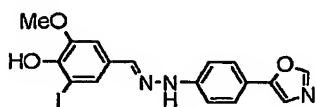
【0492】

実施例33

4-ヒドロキシ-3-ヨード-5-メトキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0493】

【化142】



【0494】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (82.0 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、5-ヨードバニリン (130 mg) を加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (93.8 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.89 (3H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.76 (1H, s), 10.49 (1H, s).

ESI-MS m/z : 436 ($M+H$) $^+$.

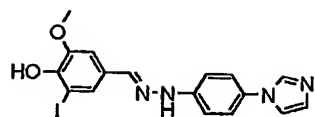
【0495】

実施例34

5-ヨード-4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラゾン

【0496】

【化143】



【0497】

4-(イミダゾール-1-イル)フェニルヒドラジン(107.3mg)および5-ヨードバニリン(171.3mg)をエタノール(8ml)に溶解し、60℃にて3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)に付し、得られた固形物をジエチルエーテルおよびエタノールで洗浄し、標記化合物(132mg)を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.74 (1H, br s), 10.38 (1H, s).

ESI-MS m/z : 435 ($M+H$) $^+$.

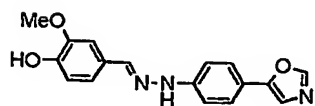
【0498】

実施例35

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0499】

【化144】



【0500】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(82.9mg)をエタノール(8ml)に溶解し、バニリン(72.0mg)を加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記

化合物 (101 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.36 (1H, s).

ESI-MS m/z : 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

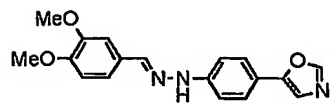
【0501】

実施例 36

3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0502】

【化145】



【0503】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (74.9 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (71.0 mg) を加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (104 mg) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=1.7$ and 8.3 Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

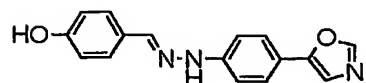
【0504】

実施例 37

4-ヒドロキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒ
ドラゾン

【0505】

【化146】



【0506】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (68.8 mg) をエタ
ノール (8 ml) に溶解し、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (48.0 mg)
を加えて2時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピル
エーテルで洗浄し、標記化合物 (104 mg) を赤橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.78 (2H, d, $J=$
8.8 Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40 (1H, s)
, 7.48 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.6$ H
z), 7.81 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.66 (1H, s),
10.30 (1H, s).

ESI-MS m/z : 280 ($M+H$) $^+$.

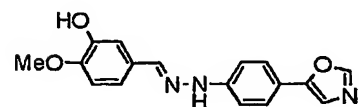
【0507】

実施例 38

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イ
ル)フェニルヒドラゾン

【0508】

【化147】



【0509】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (49.5 mg) をエタ
ノール (8 ml) に溶解し、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (

43. 0 mg) を加えて 12 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (46. 1 mg) を赤橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3. 86 (3 H, s), 6. 92 (1 H, d, $J=8. 5 \text{ Hz}$), 6. 96 (1 H, d, $J=8. 5 \text{ Hz}$), 7. 08 (2 H, d, $J=8. 5 \text{ Hz}$), 7. 19 (1 H, s), 7. 41 (1 H, s), 7. 55 (2 H, d, $J=8. 5 \text{ Hz}$), 7. 76 (1 H, s), 8. 30 (1 H, s), 9. 10 (1 H, s), 10. 36 (1 H, s).

FAB-MS m/z : 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

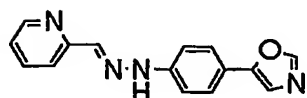
【0510】

実施例 39

2-ピリジンカルボキシアリデヒド 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン

【0511】

【化148】



【0512】

4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (300 mg) のエタノール溶液 (15 ml) に 2-ピリジンカルボキシアリデヒド (183 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (145 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7. 19 (2 H, d, $J=8. 5 \text{ Hz}$), 7. 27 (1 H, dd, $J=4. 9$ and $7. 3 \text{ Hz}$), 7. 47 (1 H, s), 7. 61 (2 H, d, $J=8. 5 \text{ Hz}$), 7. 79 (1 H, t, $J=7. 3 \text{ Hz}$), 7. 92 (1 H, s), 7. 95 (1 H, d, $J=7. 3 \text{ Hz}$), 8. 34 (1 H, s), 8. 52 (1 H, d, $J=4. 9 \text{ Hz}$), 10. 91 (1 H, s).

ESI-MS m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

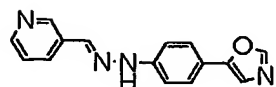
【0513】

実施例 40

3-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニル
ヒドラゾン

【0514】

【化149】



【0515】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (300 mg) のエタノール溶液 (15 ml) に 3-ピリジンカルボキシアルデヒド (183 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (166 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=4.6$ and 7.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.82 (1H, s), 10.80 (1H, s).

ESI-MS m/z : 265 ($M^+ + H$).

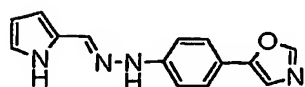
【0516】

実施例 41

2-ピロールカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニル
ヒドラゾン

【0517】

【化150】



【0518】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(200mg)のエタノール溶液(15ml)に2-ピロールカルボキシアリド(109mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物(154mg)を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.25 (1H, q, $J=2.7\text{Hz}$), 6.34 (1H, br s), 6.89 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, s), 9.00 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0519】

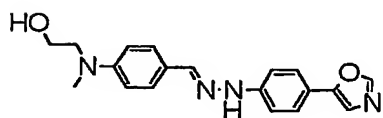
実施例42

4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0520】

【化151】



【0521】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(1.12g)のエタノール溶液(20ml)に4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド(1.15g)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールにて洗浄し、標記化合物(1.43g)を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.04 (3H, s), 3.55 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.85 (2H, dd, $J=4.9$ and 5.5Hz), 6.79 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.55 (4H, d, $J=8.6$

H z), 7.66 (1H, s), 7.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 337 (M+H)⁺.

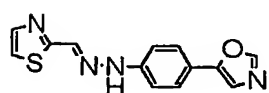
【0522】

実施例 43

チアゾール 2-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン

【0523】

【化152】



【0524】

4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200mg) のエタノール溶液 (15ml) にチアゾール-2-カルボキシアルデヒド (100 μ l) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール100:3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (154mg) を赤色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=3.4Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, d, J=3.4Hz), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.04 (1H, s).

ESI-MS m/z : 271 (M+H)⁺.

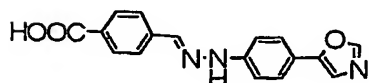
【0525】

実施例 44

4-[4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] ベンゾイック酸

【0526】

【化153】



【0527】

4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（300mg）のエタノール溶液（10ml）に4-ホルミルベンゾイックアシッド（257mg）を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物（495mg）を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 7.19（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.47（1H, s）, 7.61（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.77（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 7.75（1H, s）, 7.75（2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 8.34（1H, s）, 10.85（1H, s）

ESI-MS m/z : 308（M+H） $^+$.

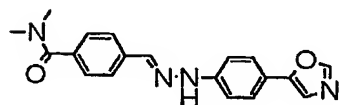
【0528】

実施例 45

N, N-ジメチル-4-〔4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾノメチル〕ベンズアミド

【0529】

【化154】



【0530】

4-〔4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾノメチル〕ベンゾイックアシッド（200mg）のジクロロメタン溶液（10ml）に0℃にてジメチルアミン（0.65ml, 1.0M THF溶液）、HOBt（106mg）、EDC·HCl（150mg）、を加えて室温にて1晩撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝10：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（140mg）を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.01 (3H, s), 3.12 (3H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, s).

ESI-MS m/z : 335 (M^++H).

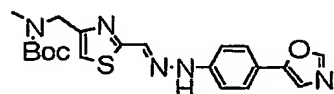
【0531】

実施例 46

tert-ブチル N-メチル-N-{2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール4-イルメチル}カルバメート

【0532】

【化155】



【0533】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (100mg) のエタノール溶液 (5ml) に tert-ブチル N-(2-ホルミルチアゾール4-イルメチル)-N-メチルカルバメート (150mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=100:3 溶出部から得られた分画を減圧濃縮することにより、標記化合物 (92mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.96 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.00 (1H, bs), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.35 (1H, s).

ESI-MS m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0534】

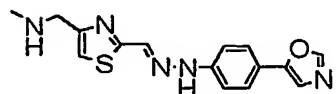
実施例 47

4-(N-メチルアミノメチル)チアゾール-2-イルカルボキシアルデヒド

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0535】

【化156】



【0536】

tert-ブチル N-メチル-N-{2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}カルバメート (92 mg) のメタノール溶液 (0.5 ml) に 0℃ にて塩酸-メタノール溶液 (2 ml) を加え、室温にて 1 晩撹拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (35 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 3.87 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, s).

ESI-MS m/z : 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

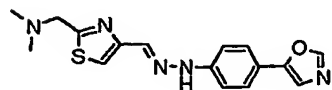
【0537】

実施例 48

2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0538】

【化157】



【0539】

4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（170 mg）のエタノール溶液（5 ml）に 2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-カルボキシアルデヒド（160 mg）を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール＝100：5 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物にジエチルエーテルを加え、生じた粉状物をろ取し、ジエチルエーテルにて洗浄、乾燥して標記化合物（80 mg）を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ：2.38（6H, s）, 3.81（2H, s）, 7.15（2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.21（1H, s）, 7.55（2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.56（1H, s）, 7.85（1H, s）, 7.87（1H, s）, 8.03（1H, s）.

ESI-MS m/z ：328 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

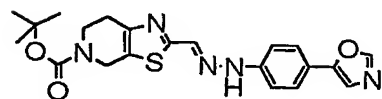
【0540】

実施例 49

tert-ブチル 2-〔4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾノメチル〕-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン5-カルボキシレート

【0541】

【化158】



【0542】

4-（オキサゾール-5-イル）フェニルヒドラジン（130 mg）のエタノール溶液（5 ml）に tert-ブチル 2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ〔5, 4-c〕ピリジン5-カルボキシレート（200 mg）を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝100：3 溶出部から得られた分画を減圧濃縮することにより、標記化合物（140 mg）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.87 (2H, br s), 3.75 (2H, br s), 4.66 (2H, br s), 7.16 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.88 (2H, s), 8.40 (1H, br s).

ESI-MS m/z : 426 (M^++H).

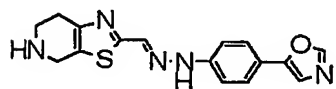
【0543】

実施例50

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン2-カルボキシアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン

【0544】

【化159】



【0545】

tert-ブチル 2- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン5-カルボキシレート (140mg) のメタノール溶液 (0.5ml) に0℃にて塩酸-メタノール溶液 (3ml) を加え、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をメタノール、ジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (30mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.65 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.89 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.34 (1H, s), 11.03 (1H, s).

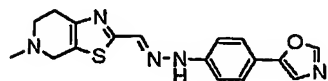
【0546】

実施例 5 1

2-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン)カルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0547】

【化160】



【0548】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(150mg)のエタノール溶液(10ml)に2-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジンカルボキシアルデヒド(171mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄、感想して標記化合物(162mg)を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38 (3H, s), 2.73 (4H, bs), 3.59 (2H, bs), 7.12 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=2.9$ and 7.6Hz), 11.05 (1H, s).

ESI-MS m/z : 340 ($M+H$) $^+$.

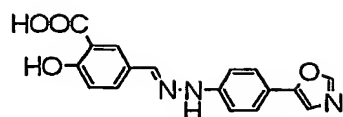
【0549】

実施例 5 2

2-ヒドロキシ-5-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンゾイックアシッド

【0550】

【化161】



【0551】

4-((オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(150mg)のエタノール溶液(10ml)に5-ホルミルサリチル酸(142mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物(190mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.00 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.6Hz), 8.02 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, t, $J=3.9\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 324 (M^++H).

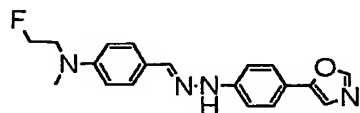
【0552】

実施例53

4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド 4-((オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0553】

【化162】



【0554】

4-((オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(200mg)のエタノール溶液(10ml)に4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノ]ベンズアルデヒド(207mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(112mg)を黄

色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.07 (3H, s), 3.67 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.73 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.56 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.68 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.71 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, s) .

ESI-MS m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

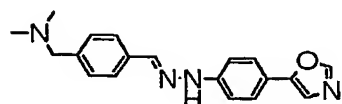
【0555】

実施例 54

4-(ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0556】

【化163】



【0557】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 4-(ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド (186 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:1 溶出部から得られた分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテル、ヘキサンにて洗浄することにより、標記化合物 (51 mg) を茶褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.15 (6H, s), 3.39 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s),

8.32 (1H, s), 10.57 (1H, s).

ESI-MS m/z : 321 (M+H)⁺.

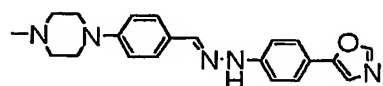
【0558】

実施例 55

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0559】

【化164】



【0560】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (150 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド (175 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をエタノールジエチル、エーテルにて洗浄することにより、標記化合物 (205 mg) を茶褐色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.28 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.84 (1H, s).

ESI-MS m/z : 362 (M+H)⁺.

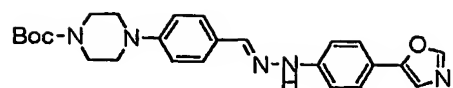
【0561】

実施例 56

4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0562】

【化165】



【0563】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(200mg)のエタノール溶液(10ml)に4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル)ベンズアルデヒド(363mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄、感量して標記化合物(427mg)を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.21 (4H, bs), 3.58 (4H, bs), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

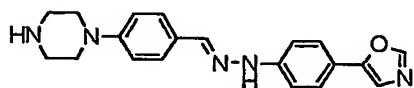
【0564】

実施例57

4-(ピペラジーン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0565】

【化166】



【0566】

4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン(200mg)のメタノール溶液(3ml)に0℃にて塩酸-メタノール溶液(1.5ml)を加え、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナ

トリウム溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (63 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.82 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.10 (4H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.30 (1H, s).

ESI-MS m/z : 348 ($M+H$) $^+$.

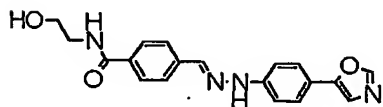
【0567】

実施例 58

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンズアミド

【0568】

【化167】



【0569】

4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]ベンゾイックアシッド (200 mg) のDMF-ジクロロメタン (1:1, v/v) 混合溶液 (20 ml) に0℃にてエタノールアミン (42 μ l)、ジメチルアミノピリジン (160 mg)、EDC·HCl (162 mg)、を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=10:2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (57 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.33 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.51 (2H, dt, $J=5.6$ and 5.9 Hz), 4

. 73 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.50 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 10.78 (1H, s).

ESI-MS m/z : 351 ($M+H$)⁺.

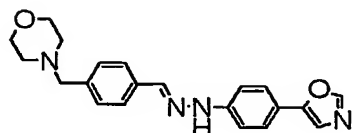
【0570】

実施例59

4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0571】

【化168】



【0572】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (150 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド (175 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (165 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.50 (4H, s), 3.31 (4H, s), 3.58 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.56 (1H, s).

ESI-MS m/z : 363 ($M+H$)⁺.

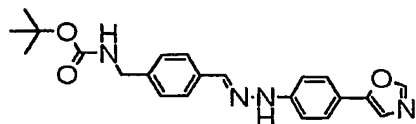
【0573】

実施例60

tert-ブチル 4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノ
メチル]ベンジルカルバメート

【0574】

【化169】



【0575】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (920 mg) のエタノール溶液 (30 ml) に tert-ブチル 4-ホルミルベンジルカルバメート (1.35 g) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (1.50 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.47 (9H, s), 4.32 (2H, br s), 4.85 (1H, br s), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 393 ($M+H$) $^+$.

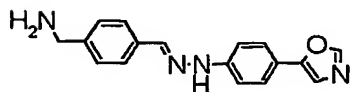
【0576】

実施例 61

4-(アミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0577】

【化170】



【0578】

tert-ブチル 4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾ

ノメチル] ベンジルカルバメート (500 mg) のメタノール溶液 (1 ml) に 0℃にて塩酸-メタノール溶液 (10 ml) を加え、室温にて1晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 溶液にて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥して標記化合物 (303 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

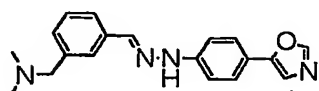
【0579】

実施例62

3-(ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン

【0580】

【化171】



【0581】

4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に3-(ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド (204 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (247 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (6H, s), 3.46 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.56-7.61 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.77 (

1 H, s), 7.86 (1 H, s).

ESI-MS m/z : 321 (M+H)⁺.

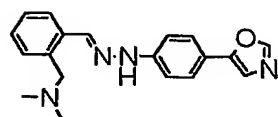
【0582】

実施例 63

2-(ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0583】

【化172】



【0584】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (163 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 2-(ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド (166 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (124 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.25 (6 H, s), 3.54 (2 H, s), 7.16 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (1 H, s), 7.22 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.26 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.33 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.56 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.24 (1 H, s).

ESI-MS m/z : 321 (M+H)⁺.

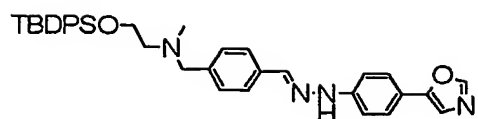
【0585】

実施例 64

4-[N-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-N-メチルアミノメチル]ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0586】

【化173】



【0587】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (560 mg) のエタノール溶液 (40 ml) に 4-[N-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-N-メチルアミノメチル]ベンズアルデヒド (1.51 g) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジクロロメタン：メタノール=100：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (1.30 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.57 (2H, s), 3.80 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35-7.42 (6H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.68 (4H, dd, $J=1.5$ and 7.3 Hz), 7.70 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s).

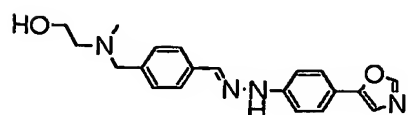
【0588】

実施例 65

4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0589】

【化174】



【0590】

4- {N- [2- (tert-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-メチルアミノメチル} ベンズアルデヒド 4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン (1.30 g) の THF 溶液 (20 ml) に 0℃ にて n-ブチルアンモニウムフルオリド (3.3 ml, 1M THF 溶液) を滴下し、室温にて 1 晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物をジクロロメタン：メタノール＝100：7 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (350 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.60 (2H, s), 3.65 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 2.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s).

ESI-MS m/z : 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

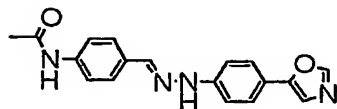
【0591】

実施例 66

N- {4- [4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾノメチル] フェニル} アセタミド

【0592】

【化175】



【0593】

4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (100 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 4-ホルミルフェニルアセタミド (101 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗

浄し、標記化合物 (127 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.06 (3H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.30 (1H, s), 10.02 (1H, s), 10.47 (1H, s).

ESI-MS m/z : 321 ($M+H$) $^+$.

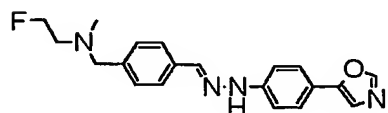
【0594】

実施例 67

4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンズアルデヒド
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0595】

【化176】



【0596】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (162 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 4-[N-(2-フルオロエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンズアルデヒド (198 mg) を加え、3晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジクロロメタン:メタノール=100:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (66 mg) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.20 (3H, s), 2.64 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.71 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.49 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.61 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H

, s), 8.32 (1H, s), 10.55 (1H, s).

ESI-MS m/z : 353 (M+H)⁺.

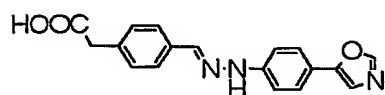
【0597】

実施例 68

4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル酢酸

【0598】

【化177】



【0599】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (214 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 4-ホルミルフェニル酢酸 (220 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (186 mg) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.58 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.89 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.56 (1H, s).

ESI-MS m/z : 322 (M+H)⁺.

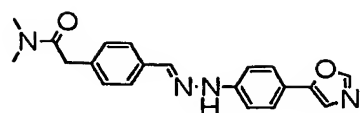
【0600】

実施例 69

N,N-ジメチル-2-{4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル}アセトアミド

【0601】

【化178】



【0602】

4-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]フェニル酢酸(100mg)のDMF溶液(5ml)に0℃にてジメチルアミン(171 μ l)、DMAP(76mg)、EDC・HCl(72mg)を加えて室温にて3晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(17mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.99 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.73 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, s).

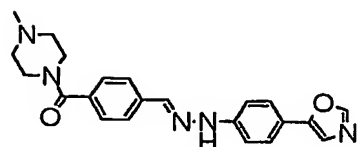
【0603】

実施例70

4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0604】

【化179】



【0605】

4-[4-(オキサゾール-5-イルフェニル)ヒソラゾノメチル]ベンゾイックアシッド(160mg)のDMF(5ml)に0℃にて4-メチルピペラジ

ン (64 μ l)、DMAP (76 mg)、EDC・HCl (120 mg) を加えて室温にて1晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝10：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (140 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.38 (4H, bs), 3.47 (2H, bs), 3.78 (2H, bs), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, s).

ESI-MS m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

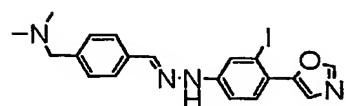
【0606】

実施例 71

4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド 3-ヨード-4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン

【0607】

【化180】



【0608】

3-ヨード-4- (オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に4- (ジメチルアミノメチル) ベンズアルデヒド塩酸塩 (133 mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物に1規定水酸化ナトリウムを加え、クロロホルム-メタノール (10：1, v/v) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝100：5 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (66

mg) を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.17 (6H, s), 3.41 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.41 (1H, s), 10.64 (1H, s).

ESI-MS m/z : 447 ($M+H$) $^+$.

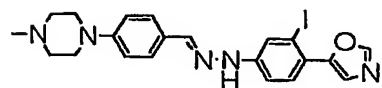
【0609】

実施例 72

4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ベンズアルデヒド 3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラゾン

【0610】

【化181】



【0611】

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル) フェニルヒドラジン (200mg) のエタノール溶液 (10ml) に 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ベンズアルデヒド (136mg) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=100:5 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (127mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, s), 3.29 (4H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.41 (1H, s), 10.64 (1H, s).

ESI-MS m/z : 488 ($M+H$) $^+$.

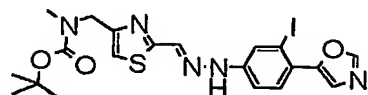
【0612】

実施例 73

tert-ブチル N-メチル-N-{2-[3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}カルバメート

【0613】

【化182】



【0614】

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (250 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に tert-ブチル N-(2-ホルミルチアゾール-4-イルメチル)-N-メチルカルバメート (213 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=100：5 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (230 mg) を褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (9H, s), 2.96 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.92 (1H, bs), 7.93 (1H, s).

ESI-MS m/z : 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

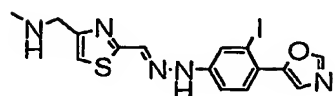
【0615】

実施例 74

4-(N-メチルアミノメチル)チアゾール-2-イルカルボキシアルデヒド
3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0616】

【化183】



【0617】

tert-ブチル N-メチル-N-{2-[3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノメチル]チアゾール-4-イルメチル}カルバメート (230 mg) のメタノール溶液 (1 ml) に 0℃ にて塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を加え、1 時間室温にて攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣物に 1 規定水酸化ナトリウムを加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) にて抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (66 mg) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.34 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, s), 11.15 (1H, s).

ESI-MS m/z : 440 ($M+H$) $^+$.

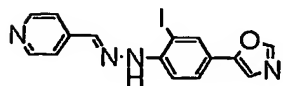
【0618】

実施例 75

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 2-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0619】

【化184】



【0620】

2-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (194 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 4-ピリジンカルボキシアルデヒド (62 μ l) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (135 mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.63 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

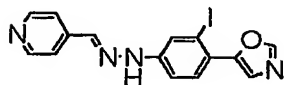
【0621】

実施例76

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0622】

【化185】



【0623】

3-ヨード-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (200mg) のエタノール溶液 (5ml) に4-ピリジンカルボキシアルデヒド (66 μ l) を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をろ取後、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (172mg) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (1H, dd, $J=2.2$, 7.1 Hz), 7.49 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.65 (2H, s), 7.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.62 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

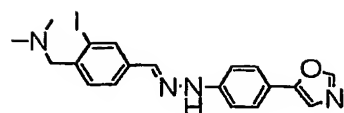
【0624】

実施例77

4-(ジメチルアミノメチル)-3-ヨードベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0625】

【化186】



【0626】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (170 mg) のエタノール溶液 (10 ml) に 4-(ジメチルアミノメチル)-3-ヨードベンズアルデヒド (310 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (250 mg) を燈色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (6H, s), 3.47 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s).

ESI-MS m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

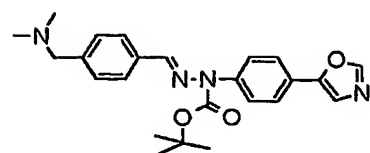
【0627】

実施例 78

N' -[4-(ジメチルアミノメチル)ベンジリデン]-N-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニル]ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル

【0628】

【化187】



【0629】

4-(ジメチルアミノメチル)ベンズアルデヒド 4-(オキサゾール-5-

イル) フェニルヒドラゾン (1.10 g) を THF (20 ml) に溶解し、室温にて (Boc)₂O (875 mg) を加え、2 時間攪拌した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1 ~ 9:1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (1.11 g) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.22 (6H, s), 3.41 (2H, s), 7.26 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, s).

ESI-MS m/z: 421 (M+H)⁺.

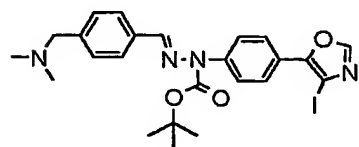
【0630】

実施例 79

N' - [4 - (ジメチルアミノメチル) ベンジリデン] - N - [4 - (4 - ヨードオキサゾール - 5 - イル) フェニル] ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル

【0631】

【化188】



【0632】

アルゴン置換下、N' - [4 - (ジメチルアミノメチル) ベンジリデン] - N - [4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル] ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル (400 mg) の THF (8 ml) および 1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (4 ml) の混合溶液に、-20℃にて 1 M リチウムヘキサメチルジシラジド / THF 溶液 (1.05 ml) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応液を -40℃ に冷却後、ヨウ素 (362 mg) の THF 溶液 (2 ml) を加えて 0℃ にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 ml) を加えた後、クロロホルム (80 ml) で 3 回抽出した。有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15：1）に付し、得られた画分（原料および標記化合物の混合物）をメタノール：水＝95：5にて再結晶することにより、標記化合物（192 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.22 (6H, s), 3.41 (2H, s), 7.22–7.35 (5H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.13 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

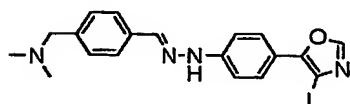
【0633】

実施例 80

4-（ジメチルアミノメチル）ベンズアルデヒド 4-（4-ヨードオキサゾール-5-イル）フェニルヒドラゾン

【0634】

【化189】



【0635】

N' -[4-(N,N-ジメチルアミノメチル)ベンジリデン]-N-[4-(4-ヨードオキサゾール-5-イル)フェニル]ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (188 mg) のジクロロメタン溶液 (3 ml) に、室温にてトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え室温にて3時間攪拌した。飽和重曹水 (40 ml) を加えた後クロロホルム (40 ml) で2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1）に付し、ジエチルエーテルにて再結晶して、標記化合物 (108.6 mg) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (6H, s), 3.49 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d

, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 447 ($M+H$) $^+$.

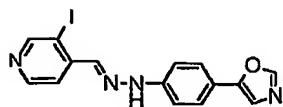
【0636】

実施例 81

3-ヨード-4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0637】

【化190】



【0638】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (116 mg) のエタノール溶液 (20 ml) に 3-ヨードピリジン-4-カルボキシアルデヒド (154 mg) を加え、1.5 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン:メタノール=20:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (204 mg) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.23 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 8.86 (1H, s), 11.35 (1H, s).

FAB-MS m/z : 391 ($M+H$) $^+$.

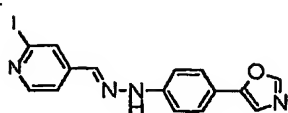
【0639】

実施例 82

2-ヨード-4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0640】

【化191】



【0641】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (70 mg) のエタノール溶液 (15 ml) に 2-ヨード-4-ピリジンカルボキシアリデヒド (114 mg) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、ジクロロメタン：メタノール=20：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (139 mg) を赤褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.23 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s), 11.19 (1H, s).

FAB-MS m/z : 391 ($M+H$) $^+$.

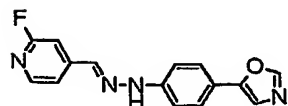
【0642】

実施例 83

2-フルオロ-4-ピリジンカルボキシアリデヒド 4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0643】

【化192】



【0644】

2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミド (400 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に -78℃ にてジイソブチル水素化アルミニウム (5.7 ml) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液

に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3.0 ml) を滴下後、室温にて 1 時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に 1 時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物を分離精製することなく次の反応に用いた。

上記残渣物をエタノールに溶解し、4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (380 mg) を加え、1 晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥して標記化合物 (153 mg) を赤色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 11.15 (1H, s).

ESI-MS m/z : 283 ($M^+ + H$).

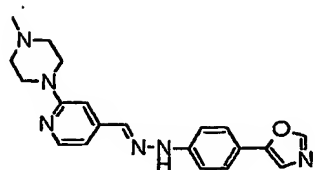
【0645】

実施例 84

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジンカルボキシアリド
4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾン

【0646】

【化193】



【0647】

N-メトキシ-N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジンカルボキサミド (540 mg) の THF 溶液 (10 ml) に -78°C にジイソブチル水素化アルミニウム (5.4 ml) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3.0 ml) を滴下後、室温に

て1時間攪拌し、硫酸マグネシウム、ジエチルエーテルを加えて更に1時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を留去して得られる残渣物を分離精製することなく次の反応に用いた。

上記残渣物をエタノールに溶解し、4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン(357mg)を加え、1晩加熱還流した。溶媒を留去して得られる残渣物にジクロロメタンを加え、析出する固形物をろ取後、ジエチルエーテルにて洗浄、乾燥して標記化合物(127mg)を赤色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.22 (3H, s), 2.41 (4H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.51 (4H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.96 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 10.85 (1H, s).

ESI-MS m/z : 363 ($M+H$) $^+$.

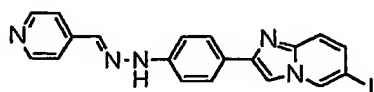
【0648】

実施例85

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0649】

【化194】



【0650】

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン(110mg)をエタノール(8ml)に溶解し、4-ピリジンカルボキシアルデヒド(29.4 μ l)を加え60℃にて1.5時間加熱還流した。溶媒を留去後フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(39.6mg)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.18 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38 (2H, s), 7.59 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s), 8.53 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.86 (1H, s), 10.92 (1H, s).

ESI-MS m/z : 440 ($M+H$) $^+$.

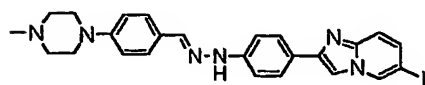
【0651】

実施例 86

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド 4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラゾン

【0652】

【化195】



【0653】

4-(6-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニルヒドラジン (108 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド (74.2 mg) を加え 60℃ にて 1.5 時間加熱還流した。溶媒を留去後フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) に付し、得られた固形物をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (26.0 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.21 (3H, s), 2.45 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.18 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.36 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.22 (1H, s).

ESI-MS m/z : 537 ($M+H$) $^+$.

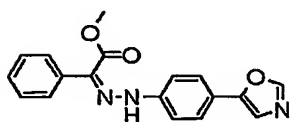
【0654】

実施例 87

2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノ]フェニル酢酸 メチルエステル Z体

【0655】

【化196】



【0656】

4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラジン (102 mg) を 60% 酢酸水溶液 (10 ml) に溶解し、室温にてフェニルグリオキシル酸 メチルエステル (165 mg) を加え 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル (60 ml) で希釈し、水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=2:1~1:1) に付し、標記化合物 (112 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 7.27 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.39 (3H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 12.5 (1H, s).

ESI-MS m/z : 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

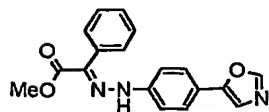
【0657】

実施例 88

2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノ]フェニル酢酸 メチルエステル E体

【0658】

【化197】



【0659】

実施例 87 において副生成物として標記化合物 (6.9 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.16 (1H, s).

ESI-MS m/z : 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

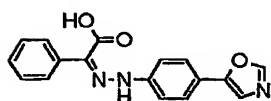
【0660】

実施例 89

2- [4- (オキサゾール-5-イルフェニル) ヒドラゾノ] フェニル酢酸

【0661】

【化198】



【0662】

2- [4-オキサゾール-5-イルフェニル] ヒドラゾノ] フェニル酢酸 メチルエステル (73.3 mg) を THF (6 ml) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (800 μl) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。1 M 塩酸水 (800 μl) を加えて中和した後、THF を留去した。水 (30 ml) を加えてクロロホルム: メタノール = 9:1 (30 ml) で 3 回抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた固形物を、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (60.0 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.37 (5H, m), 7.54 (1H, s), 7.65 (4H, m), 8.36 (1H, s), 12.05 (1H, s).

ESI-MS m/z : 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

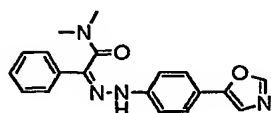
【0663】

実施例 90

N, N-ジメチル-2-[4-(オキサゾール-5-イル)フェニルヒドラゾノ]
]-2-フェニルアセトアミド

【0664】

【化199】



【0665】

2-[4-(オキサゾール-5-イルフェニル)ヒドラゾノ]フェニル酢酸 (36.5 mg) をジクロロメタン (6 ml) および DMF (2 ml) に溶解し、NMM (15.7 μ l)、ジメチルアミン塩酸塩 (11.6 mg)、HOBt (21.8 mg) を加えた後、EDC·HCl (27.3 mg) を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチル (60 ml) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水、飽和重曹水、食塩水 (各 20 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去してフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1~20:1) に付し、得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、標記化合物 (31.6 mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.88 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.40 (3H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.44 (1H, s)

ESI-MS m/z : 335 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

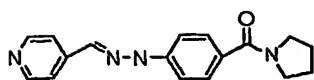
【0666】

実施例 91

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)
フェニルヒドラゾン

【0667】

【化200】



【0668】

4-(N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ)安息香酸(241mg)、EDC・HCl(249mg)およびDMAPI(244mg)のジクロロメタン溶液(20ml)-DMF溶液(20ml)に氷冷下、ピロリジン(74.7mg)を加えて室温にて24時間撹拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム(100ml)を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=20:1~10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(276mg)を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.66-2.10 (4H, m), 3.41-3.78 (4H, m), 7.11 (2H, m), 7.48-7.53 (4H, m), 7.62 (1H, s), 8.58 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.61 (1H, s).

FAB-MS m/z : 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

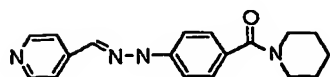
【0669】

実施例92

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニルヒドラゾン

【0670】

【化201】



【0671】

4-(N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ)安息香酸(241mg)

)、EDC・HCl (249 mg) およびDMAP (244 mg) のジクロロメタン溶液 (20 ml) - DMF 溶液 (20 ml) に氷冷下、ピペリジン (89.4 mg) を加えて室温にて 24 時間撹拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム (100 ml) を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (270 mg) を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 - 1.75 (6 H, m), 3.24 - 3.90 (4 H, m), 7.11 (2 H, m), 7.35 (2 H, m), 7.49 (2 H, dd, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 2.0 Hz), 7.59 (1 H, s), 8.58 (2 H, d, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 8.59 (1 H, s).

FAB-MS m/z : 309 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

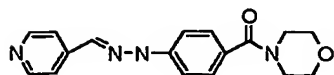
【0672】

実施例 93

4-ピリジンカルボキシアルデヒド 4-(モルホリノカルボニル)フェニルヒドラゾン

【0673】

【化202】



【0674】

4-(N'-ピリジン-4-イルメチレンヒドラジノ)安息香酸 (241 mg)、EDC・HCl (249 mg) およびDMAP (244 mg) のジクロロメタン溶液 (20 ml) - DMF 溶液 (20 ml) に氷冷下、モルホリン (91.5 mg) を加えて室温にて 21 時間撹拌した。反応液を減圧下、濃縮し残渣にクロロホルム (100 ml) を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロ

ロメタン：メタノール＝20：1～10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、
標記化合物（277mg）を結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ ：3.38–3.70（8H, m）, 7.15（2H, d, $J=8.5\text{Hz}$ ）, 7.35（2H, d, $J=8.5\text{Hz}$ ）, 7.60（2H, d, $J=5.9\text{Hz}$ ）, 7.86（1H, s）, 8.55（2H, d, $J=5.9\text{Hz}$ ）, 11.02（1H, s）.

FAB-MS m/z ：311（ $M+H$ ） $^+$.

【0675】

試験例1

アミロイド β 蛋白質のアミロイド形成に対する薬剤の効果の検討

アミロイド β 蛋白質（Amyloid β -Protein（Human, 1–40）；（株）ペプチド研究所製）15 μM と被験薬物1.6、8、40 μM とをPBS（－）中にて室温で1日インキュベートした。その後にアミロイド形成量をチオフラビンT法（Naiki et al. Lab Invest, 65, 104–110, 1991）にて測定した。測定値は、薬物非添加群のアミロイド形成量に対する相対値（％）に換算した後にアミロイド形成の50％抑制濃度（ IC_{50} 値）を算定した。

【0676】

【表7】

被験薬物	IC_{50} 値（ μM ）
DDNP	3.23
コンコール [®]	0.87
実施例3	2.94

DDNP：2-(1,1-dicyanopropen-2-yl)-6-dimethylaminonaphthalene

【0677】

試験例2

種々のアミロイド形成タンパクのアミロイド形成に対する薬剤の効果の検討

アミロイド形成タンパクであるアミロイド β 蛋白質 (Amyloid β -Protein (Human, 1-40); 10 μ M; (株) ペプチド研究所製、 β -Amyloid (1-42); 10 μ M; アメリカンペプチド社製)、プリオンタンパクの部分フラグメント (PrP118-135; 50 μ M; バッケム社製)、アミリン (10 μ M; バッケム社製) と実施例3の化合物 (1. 6、8、40 μ M) とをPBS (-) 中にて室温でインキュベートした。プリオンタンパク以外は翌日に、プリオンタンパクのみは10日間インキュベートした後に採取して、アミロイド形成量をチオフラビンT法にて測定した。測定値は実施例化合物非添加群のアミロイド形成量に対する相対値 (%) に換算した後にアミロイド形成の50%抑制濃度 (IC₅₀ 値) を算定した。

【0678】

【表8】

アミロイド形成タンパク	IC ₅₀ (μ M)
A β 1-40	1. 16
A β 1-42	0. 70
アミリン	2. 08
プリオンタンパク	1. 97

A β 1-40: Amyloid β -Protein (Human, 1-40)

A β 1-42: β -Amyloid (1-42)

【0679】

【発明の効果】

試験例から明らかなように、本発明の化合物 (I) は、アミロイド形成タンパクのアミロイド形成を抑制した。したがって、本発明の化合物 (I) は、アミロイドと呼ばれる特殊な線維状の安定なタンパク凝集体が蓄積することに起因する疾患の予防および／または治療剤として有用であり、また、診断薬としても応用することができる。

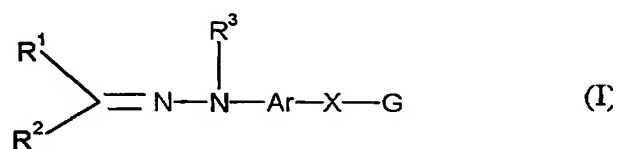
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アミロイド蛋白質またはアミロイド様蛋白の凝集および／または沈着阻害作用を有するヒドラゾン誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物

【化 1】



(式中、 R^1 は、水素原子、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基等を意味する。 R^2 は、水素原子、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基等を意味する。 R^3 は、水素原子等を、 Ar は、芳香族炭化水素等から誘導される 2 価の基を意味する。 X は、単結合、置換基を有することもある直鎖状または分枝状の炭素数 1～3 のアルキレン基等を意味する。 G は、ハロゲン原子、飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環基等を意味する。)

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 9 4 2 5 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 8 3 1]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号
氏 名	第一製薬株式会社